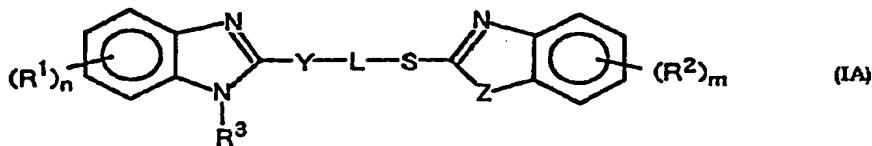




(51) 国際特許分類6 C07D 235/28, 401/12, 403/12, 413/12, 413/14, 417/12, 417/17, 473/02, 473/04, 487/04, A61K 31/415, 31/42, 31/425, 31/44, 31/475, 31/505, 31/52	A1	(11) 国際公開番号 <b>WO97/03970</b>
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/01949		(43) 国際公開日 1997年2月6日(06.02.97)
(22) 国際出願日 1996年7月12日(12.07.96)		
(30) 優先権データ 特願平7/180167 1995年7月17日(17.07.95) JP 特願平7/192777 1995年7月28日(28.07.95) JP		(81) 指定国 AU, CA, CN, HU, KR, NO, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 富士写真フィルム株式会社 (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.)[JP/JP] 〒250-01 神奈川県南足柄市中沼210番地 Kanagawa, (JP)		
(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 青木幸三(AOKI, Kozo)[JP/JP] 相川和広(AIKAWA, Kazuhiro)[JP/JP] 〒250-01 神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真フィルム株式会社 足柄研究所内 Kanagawa, (JP)		
(74) 代理人 弁理士 今村正純, 外(IMAMURA, Masazumi et al.) 〒103 東京都中央区八重洲1丁目8番12号 藤和八重洲一丁目ビル7階 Tokyo, (JP)		

(54) Title: BENZIMIDAZOLE COMPOUNDS

(54) 発明の名称 ベンズイミダゾール化合物

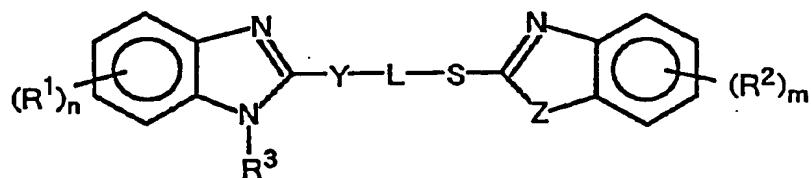


(57) Abstract

Benzimidazole compounds represented by general formula (IA) and analogs thereof, wherein Y represents a single bond or sulfur; Z represents oxygen, sulfur or N-R<sup>4</sup>; R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> independently represent each hydrogen, halogeno, alkyl, etc.; R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> independently represent each hydrogen, alkyl, acyl, etc.; n and m independently represent each an integer of 1, 2 or 3; and L represents a linking group such as C<sub>2-12</sub> alkylene or alkylene containing one or more phenylene groups or ether groups. The compounds are useful as the active ingredient of drugs such as a preventive or remedy for hyperlipemia or arterial sclerosis.

(57) 要約

下記式で表されるベンズイミダゾール化合物（Yは単結合又は硫黄原子；Zは酸素原子、硫黄原子、又はN-R<sup>4</sup>；R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基など；R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、アシル基など；n及びmはそれぞれ独立に1、2又は3の整数；Lは炭素数2~12のアルキレン基、又は1若しくは2個以上のフェニレン基若しくはエーテル基を含むアルキレン基などの連結基）及びその類縁化合物。高脂血症や動脈硬化症の予防・治療剤などの医薬の有効成分として有用である。



情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	I	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	ES	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	FIR	フィンランド	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LS	レソト	SD	スークラン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GAB	ガボン	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルベドス	GBR	イギリス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GEN	グルジア	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BF	ブルガリア	GN	ギニア	MC	モナコ	SK	スロヴァキア
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MD	モルドバ共和国	SN	セネガル
BN	ベナン	HUE	ハンガリー	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	IE	アイルランド	MK	マケドニア旧ユーゴスラ	TD	チャド
BS	ブルルーシ	ILS	イスラエル	ML	マリア共和国	TG	トーゴ
CA	カナダ	IT	イタリア	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	MR	モーリタニア	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	K	ケニア	MW	マラウイ	TR	トルコ
CH	イス	KGP	キニギスタン	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KR	朝鮮民主主義人民共和国	NE	ニジェール	UA	ウガンダ
CM	カメルーン	KZ	カザフスタン	NL	オランダ	UG	アメリカ合衆国
CN	中国			NO	ノルウェー	US	ウズベキスタン
CU	キューバ			NZ	ニュージーランド	UZ	ヴィエトナム
CZ	チェコ共和国					VN	

## 明細書

## ベンズイミダゾール化合物

## 技術分野

本発明は、ベンズイミダゾール化合物に関する。さらに詳しくいうと、本発明は、高脂血症や動脈硬化の治療や予防に用いる医薬の有効成分、ハロゲン化銀感光材料の添加剤、又は液晶の構成成分として有用な新規なビス型ベンズイミダゾール化合物に関するものである。

## 背景技術

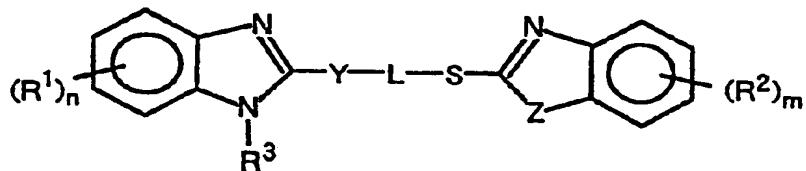
近年平均寿命の伸びに伴い、動脈硬化症、高血圧症、糖尿病などいわゆる成人病が増加し続けている。特に、高カロリー・高コレステロール食を多くとることにより高脂血症及びこれに起因する動脈硬化症が急増しており、大きな社会問題となってきた。現在、高脂血症及び動脈硬化症の薬物療法に用いられている薬剤は、対症療法的に血中コレステロールを低下させるものであり、動脈硬化巣そのものの縮退を期待できる薬物ではない。動脈硬化症は血管の内膜肥厚と脂質蓄積により特徴付けられる病変であり、最近の生化学的知見から、マクロファージの泡沫化が動脈硬化巣の形成に中心的な役割を果たしていることが明らかにされている。従って、マクロファージ泡沫化を抑制することによって、動脈硬化巣の形成を阻害して動脈硬化症を予防し、あるいは、動脈硬化巣を縮退させて動脈硬化症を根治できる可能性があるが、従来、このような作用を有する薬剤は知られていない。

従って、本発明の課題は、マクロファージの泡沫化を抑制する作用を有し、動脈硬化症の予防及び／又は治療に用いる医薬の有効成分として有用な化合物を提供することにある。また、本発明の別の目的は、上記の作用を有し、高脂血症の予防及び／又は治療剤の有効成分として有用な化合物を提供することにある。

### 発明の開示

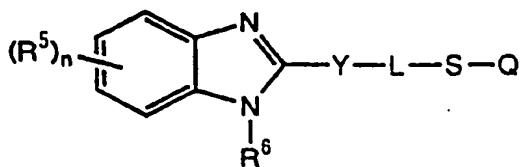
本発明者らは上記の課題を解決すべく銳意努力した結果、下記の式で示される新規なベンズイミダゾール化合物が、マクロファージの泡沫化を抑制する作用を有しており、動脈硬化症の予防・治療剤や高脂血症の予防・治療剤の有効成分として有用であることを見い出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

すなわち、本発明の第一の態様によれば、下記の式(IA):



(式中、Yは単結合又は硫黄原子を示し；Zは酸素原子、硫黄原子、又はN-R<sup>4</sup>を示し；R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、アシリアルアミノ基、スルホニルアミノ基、シアノ基、ヒドロキシ基、又はニトロ基を示し；R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、アシリル基、スルホニル基、アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、又はカルバモイル基を示し；n及びmはそれぞれ独立に1、2又は3の整数を示し、n又はmが2又は3を示す場合には、それぞれ2又は3個の同一又は異なるR<sup>1</sup>又はR<sup>2</sup>がベンゼン環上に置換していることを示し；Lは炭素数2～12のアルキレン基、又は1若しくは2個以上のフェニレン基若しくはエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が4～12のアルキレン基から選ばれる連結基を示し；ただし、Yが硫黄原子であり、ZがN-R<sup>4</sup>であり、n=mであり、かつ、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>が同一の置換基を示す場合には、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が同一の置換基を示すことはない)で示されるベンズイミダゾール化合物が提供される。

本発明の第二の態様によれば、下記式(IB):



(式中、Yは単結合又は硫黄原子を示し；R<sup>5</sup>は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基、シアノ基、ヒドロキシ基、又はニトロ基を示し；R<sup>6</sup>は水素原子、アルキル基、アシル基、スルホニル基、アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、又はカルバモイル基を示し；nは1、2又は3の整数を示し、nが2又は3を示す場合には、それぞれ2又は3個の同一又は異なるR<sup>5</sup>がベンゼン環上に置換していることを示し；Lは炭素数2～12のアルキレン基、又は1若しくは2個以上のフェニレン基若しくはエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が4～12のアルキレン基から選ばれる連結基を示し；Qは5員若しくは6員環の置換若しくは無置換の複素環基を示すか、又は環を構成する原子数が8～10個の置換若しくは無置換の縮合複素環基を示す）で示されるベンズイミダゾール化合物が提供される。

また、本発明により、上記式(IA)又は(IB)で表される化合物の製造方法、上記式(IA)又は(IB)で表される化合物を含む医薬、並びに、上記式(IA)又は(IB)で表される化合物を含む医薬の製造方法が提供される。医薬に係る発明の好ましい態様として、有効成分である上記化合物と製剤用添加物とを含む医薬組成物が提供されるが、本発明の医薬組成物は、例えば、高脂血症予防・治療剤、動脈硬化症予防・治療剤、マクロファージの泡沫化抑制剤、動脈硬化巣縮退剤、動脈硬化巣形成阻害剤、及び、コレステロール低下剤として有用である。上記の医薬組成物の製造のための上記式(IA)又は(IB)で表される化合物の使用も本発明の一態様として提供される。

本発明のさらに別の態様によれば、高脂血症及び動脈硬化症からなる群から選ばれる疾患の予防・治療方法であって、上記式(IA)又は(IB)で表される化合物の予防・治療有効量を患者に投与する工程を含む方法、並びに、マクロファージの泡

沫化に起因する疾患の予防・治療方法であって、上記式(IA)又は(IB)で表される化合物の予防・治療有効量を患者に投与する工程を含む方法が提供される。

### 発明を実施するための最良の形態

上記式(IA)中、Yは単結合又は硫黄原子を示す。Yが単結合を示す場合、R<sup>3</sup>が置換するイミダゾール環の2個の窒素原子に挟まれた炭素原子（ベンズイミダゾール環の2-位炭素）が連結基と直接結合している。これらのうち、Yが硫黄原子であることが好ましい。Zは酸素原子、硫黄原子、又はN-R<sup>4</sup>を示し、それぞれZを含むヘテロ縮合環がベンゾオキサゾール、ベンズチアゾール、又はベンズイミダゾール環であることを示す。

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、それぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基、シアノ基、ヒドロキシ基、又はニトロ基を示し、n及びmはそれぞれ独立に1、2、又は3の整数を示す。R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基、又はアルコキシカルボニル基であることが好ましく、水素原子、塩素原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基であることが特に好ましい。ZがN-R<sup>4</sup>である場合、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>のいずれか一方が水素原子であることが好ましい。

nが1を示す場合、1個のR<sup>1</sup>がベンゼン環上の任意に位置に位置に置換していることを示し、nが2又は3を示す場合には、それぞれ2又は3個のR<sup>1</sup>がベンゼン環上の任意の置換していることを示す。nが2又は3を示す場合、複数のR<sup>1</sup>は同一でも異なるっていてもよい。同様に、mが1を示す場合、1個のR<sup>2</sup>がベンゼン環上の任意に位置に置換していることを示し、nが2又は3を示す場合には、それぞれ2又は3個のR<sup>1</sup>がベンゼン環上の任意の置換していることを示す。nが2又は3を示す場合、複数のR<sup>2</sup>は同一でも異なるっていてもよい。R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はそれぞれベンズイミダゾール環及びZを含むヘテロ縮合環の5-位及び/又は6-位に置換していることが好ましい。

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が示す各置換基について具体的に説明すると、ハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれを用いてもよく、好ま

しくはフッ素原子、塩素原子、又は臭素原子、特に好ましくは塩素原子を用いることができる。アルキル基としては、直鎖、分岐鎖又は環状のC<sub>1-18</sub>（炭素数 1～18 の）アルキル基を用いることができ、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロプロピル基、シクロヘキシル基、n-オクチル基、n-ドデシル基、又はn-オクタデシル基などを用いることができる。好ましくは直鎖、分岐鎖又は環状のC<sub>1-8</sub>アルキル基、より好ましくは直鎖又は分岐鎖のC<sub>1-4</sub>アルキル基、特に好ましくはメチル基を用いることができる。

ハロゲン化アルキル基としては、1又は2以上の同一又は異なるハロゲン原子が置換した、上記の直鎖、分岐鎖又は環状のC<sub>1-18</sub>アルキル基、より好ましくは直鎖、分岐鎖又は環状のC<sub>1-8</sub>アルキル基、より好ましくは直鎖又は分岐鎖のC<sub>1-4</sub>アルキル基を用いることができる。ハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子又は塩素原子、より好ましくはフッ素原子を用いることができる。例えば、モノクロロメチル基、トリフルオロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基などを用いることができ、特に好ましくはトリフルオロメチル基を用いることができる。

アリール基としては置換若しくは無置換のC<sub>6-14</sub>アリール基（例えば、置換若しくは無置換のフェニル基又は置換若しくは無置換のナフチル基など）を挙げることができ、好ましくは置換若しくは無置換のフェニル基、より好ましくは無置換フェニル基を用いることができる。アリール基の置換基としては、上記のアルキル基、ハロゲン化アルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、下記のアルコキシ基などを挙げることができる。アリールオキシ基としては、上記アリール基の環上の1個の水素原子を酸素原子で置換することにより形成されるC<sub>6-14</sub>アリールオキシ基を用いることができ、例えば、フェノキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基などを用いることができる。

アルコキシ基としては直鎖、分岐鎖又は環状のC<sub>1-18</sub>アルコキシ基を用いることができ、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、シクロヘキソキシ基、n-オクチルオキシ基、n-ドデシルオキシ基、又はn-オクタデシルオキシ基などを用いるこ

とができる。好ましくは、直鎖、分岐鎖又は環状のC<sub>1-8</sub>アルコキシ基、より好ましくは直鎖又は分岐鎖のC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、特に好ましくはメトキシ基又はエトキシ基を用いることができる。アルコキシカルボニル基としては、上記の直鎖、分岐鎖又は環状のC<sub>1-18</sub>アルコキシ基、好ましくは直鎖、分岐鎖又は環状のC<sub>1-8</sub>アルコキシ基、より好ましくは直鎖又は分岐鎖のC<sub>1-4</sub>アルコキシ基が置換したカルボニル基を用いることができる。例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル基、n-オクチルオキシカルボニル、n-ドデシルオキシカルボニル、n-オクタデシルオキシカルボニル基などを用いることができ、好ましくは、メトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基を用いることができる。

カルバモイル基としては置換又は無置換のカルバモイル基を用いることができ、置換カルバモイル基としては、モノー又はジ置換カルバモイル基を用いることができる。カルバモイル基に置換する1又は2個の置換基としては、例えば、上記のC<sub>1-18</sub>アルキル基や上記のC<sub>6-14</sub>アリール基を用いることができ、これらの1又は2個の置換基の合計炭素数が、例えば、18以下、好ましくは12以下、より好ましくは6以下となることが望ましい。置換カルバモイル基としては、例えば、メチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、n-オクチルカルバモイル基、n-ヘキサデシルカルバモイル基、又はフェニルカルバモイル基、好ましくはメチルカルバモイル基などを用いることができる。

スルファモイル基としては置換又は無置換のスルファモイル基を用いることができ、置換スルファモイル基としては、モノー又はジ置換スルファモイル基を用いることができる。スルファモイル基に置換する1又は2個の置換基としては、例えば、上記のC<sub>1-18</sub>アルキル基や上記のC<sub>6-14</sub>アリール基を用いることができ、これらの1又は2個の置換基の合計炭素数が、例えば、18以下、好ましくは12以下、より好ましくは6以下となることが望ましい。置換スルファモイル基としては、例えば、メチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、n-オクチルスルファモイル基、n-ヘキサデシルスルファモイル基、フェニルスルファモイル基、好ましくはメチルスルファモイル基などを用いることができる。

アシルアミノ基を構成するアシル基としては、上記のC<sub>1-18</sub>アルキル基が置換し

たカルボニル基であるアルキルカルボニル基、上記のハロゲン化C<sub>1-18</sub> アルキル基が置換したハロゲン化アルキルカルボニル基、又は、上記のC<sub>6-14</sub> アリール基が置換したアリールカルボニル基などを用いることができ、カルボニル基に置換するこれらのアルキル基、ハロゲン化アルキル基、又はアリール基の炭素数は、好ましくは12以下、より好ましくは6以下となることが望ましい。アシルアミノ基として、例えば、アセチルアミノ基、トリフルオロアセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、n-ブタノイルアミノ基、n-オクタノイルアミノ基、n-ヘキサデカノイルアミノ基、又はベンゾイルアミノ基、好ましくはアセチルアミノ基又はプロピオニルアミノ基、特に好ましくはプロピオニルアミノ基を用いることができる。

スルホニルアミノ基を構成するスルホニル基としては、上記のC<sub>1-18</sub> アルキル基が置換したスルホニル基であるアルキルスルホニル基、上記のハロゲン化C<sub>1-18</sub> アルキル基が置換したハロゲン化アルキルスルホニル基、又は、上記のC<sub>6-14</sub> アリール基が置換したアリールスルホニル基などを用いることができ、スルホニル基に置換するこれらのアルキル基、ハロゲン化アルキル基、又はアリール基の炭素数は、好ましくは12以下、より好ましくは6以下となることが望ましい。スルホニルアミノ基としては、例えば、メタンスルホニルアミノ基、トリフルオロメタンスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基、n-ブタンスルホニルアミノ基、n-オクタンスルホニルアミノ基、n-ヘキサデカンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、又はp-トルエンスルホニルアミノ基、好ましくは、メタンスルホニルアミノ基などを用いることができる。

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、アシル基、スルホニル基、アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、又はカルバモイル基を示す。R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>が示すアルキル基としては、上記のC<sub>1-18</sub> アルキル基、好ましくはこれらのうち直鎖又は分岐鎖のもの、より好ましくは直鎖又は分岐鎖のC<sub>1-8</sub> アルキル基、特に好ましくは直鎖又は分岐鎖のC<sub>1-4</sub> アルキル基、最も好ましくはメチル基を用いることができる。R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>が示すアシル基としては、上記のC<sub>1-18</sub> アルキル基が置換したカルボニル基であるアルキルカルボニル基、上記のハロゲン化C<sub>1-18</sub> アルキル基が置換したハロゲン化アルキルカルボニル基、又は、上記のC<sub>6-14</sub> アリール基が置換したアリールカルボニル基などを用いることができる。

$R^3$ 及び $R^4$ が示すスルホニル基としては、上記の $C_{1-18}$ アルキル基が置換したスルホニル基であるアルキルスルホニル基、上記のハロゲン化 $C_{1-18}$ アルキル基が置換したハロゲン化アルキルスルホニル基、又は、上記の $C_{6-14}$ アリール基が置換したアリールスルホニル基などを用いることができ、アルコキシカルボニル基としては上記の $C_{1-18}$ アルコキシ基、好ましくは、 $C_{1-8}$ アルコキシ基、より好ましくは直鎖又は分岐鎖の $C_{1-4}$ アルコキシ基が置換したカルボニル基を用いることができる。また、カルバモイル基及びスルファモイル基としては、それぞれ上記で説明した置換又は無置換のカルバモイル基及びスルファモイル基を用いることができる。 $R^3$ 及び $R^4$ としては、独立に水素原子、直鎖若しくは分岐鎖の $C_{1-5}$ アルキル基、又は直鎖若しくは分岐鎖の $C_{1-4}$ アルキルカルボニル基などが好ましく、 $R^3$ 及び $R^4$ が水素原子であることが特に好ましい。

上記式(IA)中、 $L$ は連結基を示し、該連結基は $C_{2-12}$ アルキレン基、又は1若しくは2個以上のフェニレン基若しくはエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が4~12のアルキレン基から選ばれる。これらのアルキレン基は他の置換基で置換されていてもよく、アルキレン基は直鎖又は分岐鎖のいずれでもよい。 $C_{2-12}$ アルキレン基としては、例えば、エチレン基、1,4-ブチレン基、1,5-ペンチレン基、1,6-ヘキシレン基、1,10-デシレン基などを用いることができる。好ましくは直鎖又は分岐鎖の $C_{4-12}$ アルキレン基、より好ましくは直鎖又は分岐鎖の $C_{4-11}$ アルキレン基、さらに好ましくは直鎖の $C_{4-8}$ アルキレン基、特に好ましくは $C_{5-6}$ アルキレン基を用いることができる。

しが1若しくは2個以上のフェニレン基若しくはエーテル基を含む場合、連結鎖の鎖部分を構成する炭素原子又は酸素原子（これらを連結鎖長を構成する原子という）の数は4~12個である（ただしフェニレン基の場合は原子数4とする）。フェニレン基は他の1又は2以上の同一又は異なる置換基、例えば、上記の $R^1$ について説明した置換基（アルキル基、ハロゲン化アルキル基、ハロゲン原子、アルコキシ基、又はヒドロキシ基など）を有していてもよい。

フェニレンを含む連結基としては、例えば、1,4-キシリレン、1,3-キシリレン、1,2-キシリレン、2-エチレン-4-フェニルメチル基等のアルキレン-フェニレン-アルキレン基を挙げることができ、エーテル基を含む連結基としては、例えば、

エチリレンオキシエチル、又はエチレンオキシエトキシエチル基などを挙げることができる。LがC<sub>4-8</sub>アルキレン基又はエチレンオキシエチル基であることが好ましく、C<sub>5-6</sub>アルキレン基であることが特に好ましい。なお、本発明の式(IA)で表される化合物において、連結基Lにより連結される2つの部分構造（上記式(IA)において、Lを挟んで右側の部分構造と左側の部分構造）が同一となることはなく、さらに、Yが硫黄原子であり、ZがN-R<sup>4</sup>であり、n=mであり、かつ、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>が同一の置換基を示す場合には、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が同一の置換基を示すことはない。より好ましくは、Yが硫黄原子であり、ZがN-R<sup>4</sup>であり、かつ、n=mである場合には、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が同一の置換基であって、かつ、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>が同一の置換基であることはない。

式(IA)で表される化合物の好ましい態様として、

- (a) Yが単結合又は硫黄原子であり；Zが酸素原子、硫黄原子、又はN-R<sup>4</sup>であり；R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基、シアノ基、ヒドロキシ基、又はニトロ基であり；R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>がそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、又はアシル基であり；n及びmはそれぞれ独立に1又は2であり；Lは炭素数4~11のアルキレン基、又は1若しくは2個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が5~8のアルキレン基から選ばれる連結基である上記化合物；
- (b) Yが単結合又は硫黄原子であり；Zが酸素原子、硫黄原子、又はN-R<sup>4</sup>であり；R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、ハロゲン化C<sub>1-4</sub>アルキル基、フェニル基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1-4</sub>アルキルスルファモイル基、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルアミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニルアミノ基、シアノ基、ヒドロキシ基、又はニトロ基であり；R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>がそれぞれ独立に水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、又はC<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル基であり；n及びmはそれぞれ独立に1又は2であり；Lは炭素数4~11のアルキレン基、又は1若しくは2個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が5~8のアルキレン基から選ばれる連結基である上記化合物；
- (c) Yが単結合又は硫黄原子であり；R<sup>1</sup>が水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub>アルキル

基、又はニトロ基であり；n が 1 又は 2 であり；R<sup>2</sup>が水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、ハロゲン化C<sub>1-4</sub>アルキル基、フェニル基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1-4</sub>アルキルスルファモイル基、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルアミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニルアミノ基、シアノ基、又はヒドロキシ基であり；m が 1 又は 2 であり；R<sup>3</sup>が水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、又はC<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル基であり；Zが酸素原子、硫黄原子、又はN-R<sup>4</sup>（R<sup>4</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、又はC<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル基を示す）であり；Lは炭素数 4~11のアルキレン基、又は1若しくは2個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が 5~8 のアルキレン基から選ばれる連結基である上記化合物；

(d) 上記(c) の化合物であって、ただし、Yが単結合を示す場合にはR<sup>2</sup>が水素原子である化合物；

(e) 上記(c) 又は(d) の化合物であって、ただし、Lが1若しくは2個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が 5~8 のアルキレン基である場合には、Yが硫黄原子である化合物；

(f) 上記(e) の化合物において、R<sup>1</sup>がハロゲン原子であり；n が 1 又は 2 であり；R<sup>2</sup>がハロゲン原子であり；m が 1 又は 2 である化合物；

(g) 上記(e) の化合物において、R<sup>1</sup>がハロゲン原子であり；n が 1 又は 2 であり；R<sup>2</sup>がハロゲン原子であり；m が 2 である化合物；及び

(h) R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>がそれぞれヘテロ縮合環の5-位及び／又は6-位の置換基である上記の各化合物；

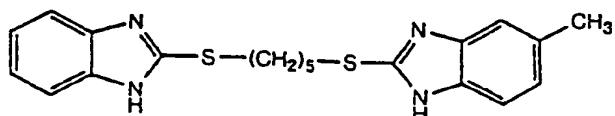
が提供される。

これらの式(IA)の化合物において、R<sup>1</sup>及び／又はR<sup>2</sup>が示すハロゲン原子が塩素原子であり、C<sub>1-4</sub>アルキル基がメチル基であり、ハロゲン化C<sub>1-4</sub>アルキル基がトリフルオロメチル基であり、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基がメトキシ基若しくはエトキシ基であり、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル基がエトキシカルボニル基であり、C<sub>1-4</sub>アルキルスルファモイル基がメチルスルファモイル基であり、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルアミノ基がエチルカルボニルアミノ基であり、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニルアミノ基がメチルスルホニルアミノ基であり；R<sup>3</sup>及び／又はR<sup>4</sup>が示すC<sub>1-4</sub>アルキル基がメチル基であり、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル基がエチルカルボニル基であり、Lが示す1若しくは

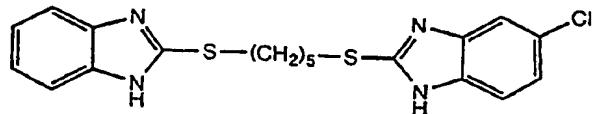
2個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が5~8のアルキレン基がエチリレンオキシエチル若しくはエチレンオキシエトキシエチル基である化合物は、それぞれ本発明の化合物として特に好ましい化合物である。

式(IA)で表される本発明の化合物のうち、特に好ましい化合物として化合物A1~化合物A39を以下に例示するが、本発明の範囲はこれらの化合物に限定されることはない。

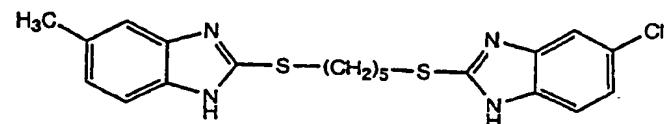
(1)



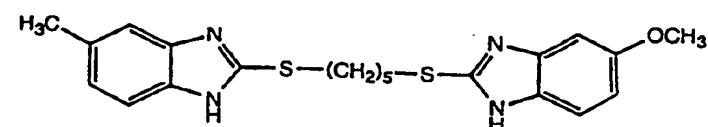
(2)



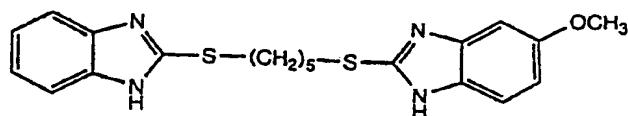
(3)



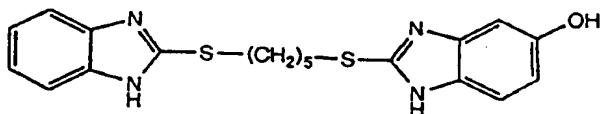
(4)



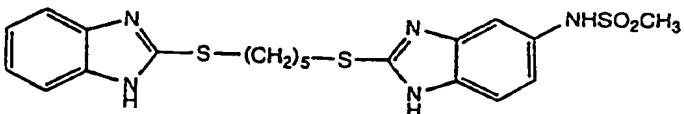
(5)



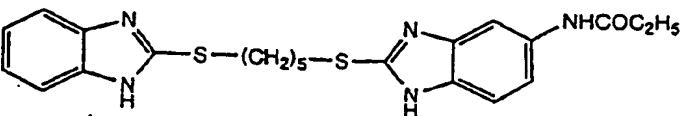
(6)



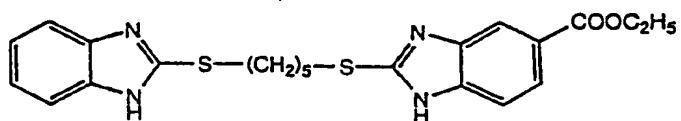
(7)



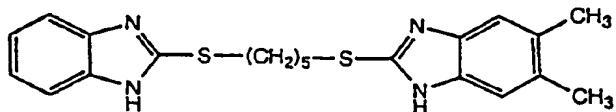
(8)



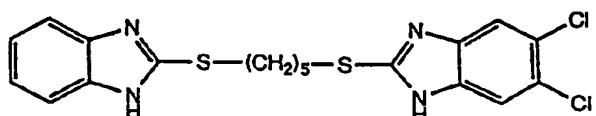
(9)



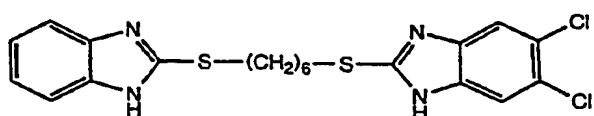
(10)



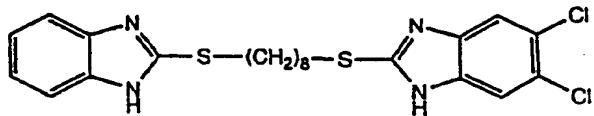
(11)



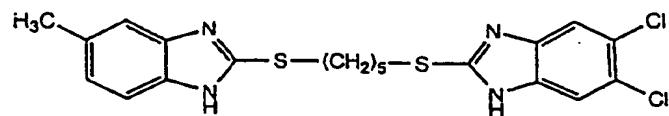
(12)



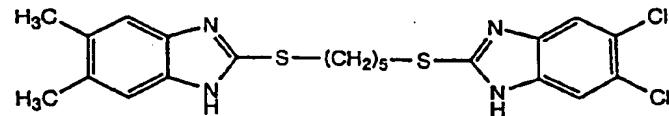
(13)



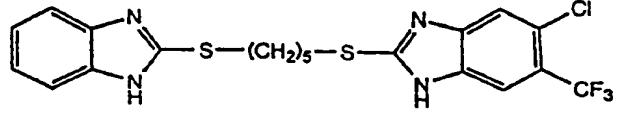
(14)



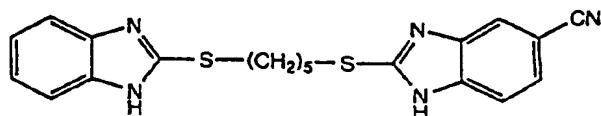
(15)



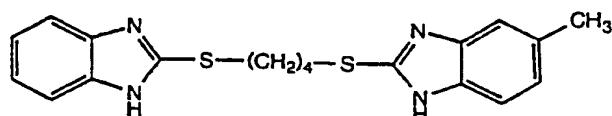
(16)



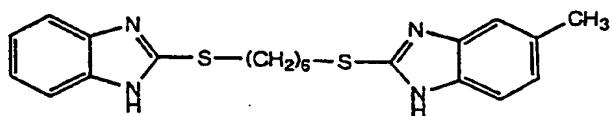
(17)



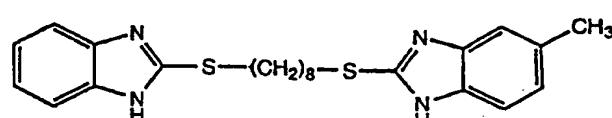
(18)



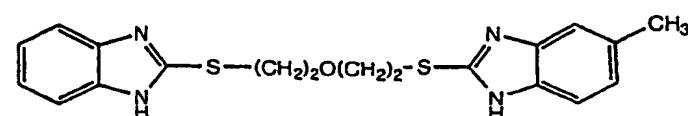
(19)



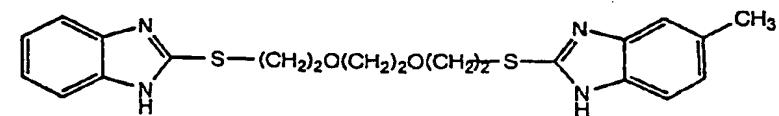
(20)



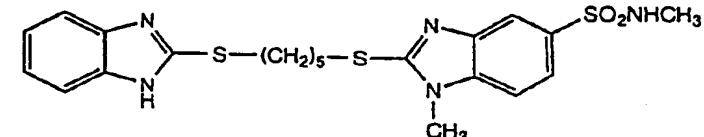
(21)



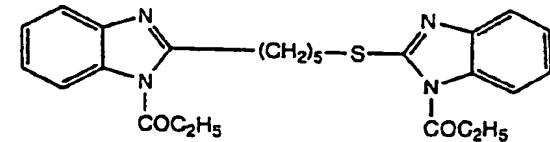
(22)



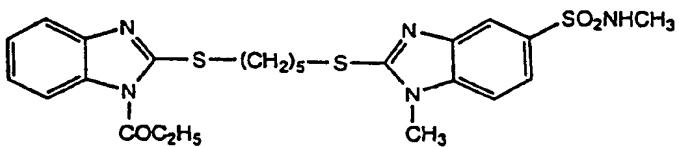
(23)



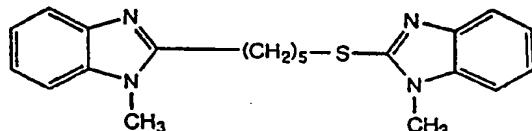
(24)



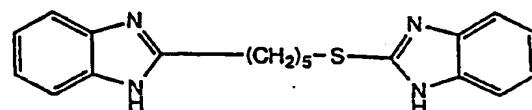
(25)



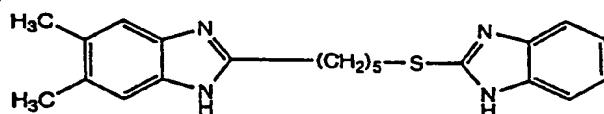
(26)



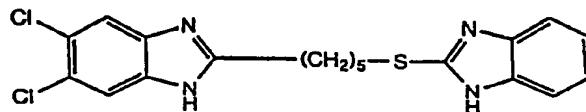
(27)



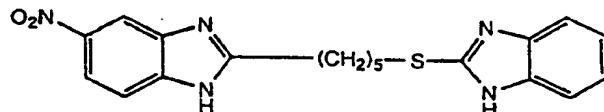
(28)



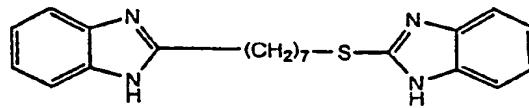
(29)



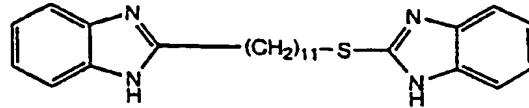
(30)



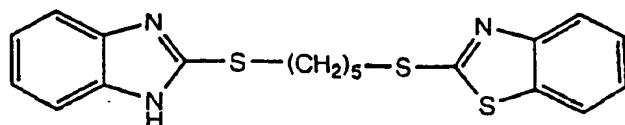
(31)



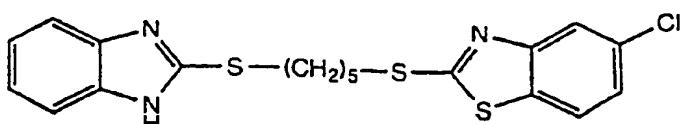
(32)



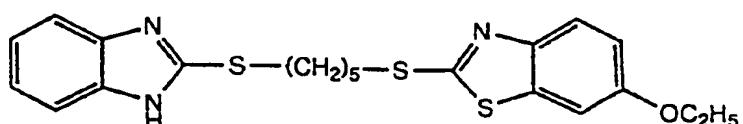
(33)



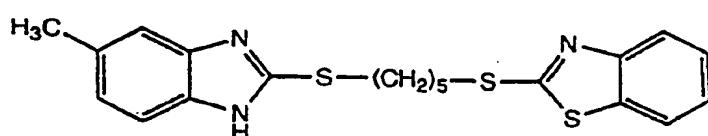
(34)



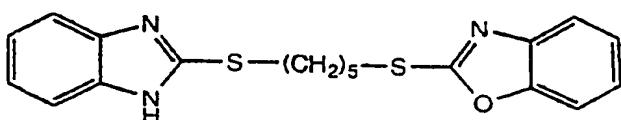
(35)



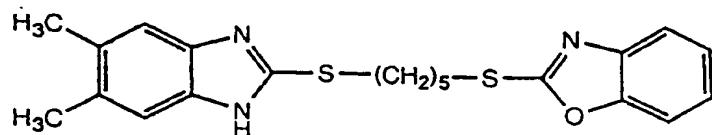
(36)



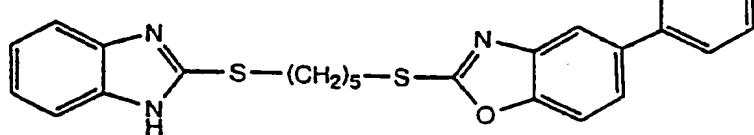
(37)



(38)



(39)



本発明の第二の態様である上記式(1B)において、Yは単結合又は硫黄原子を示す。Yが単結合を示す場合、R<sup>6</sup>が置換するイミダゾール環の2個の窒素原子に挟まれた炭素原子（ベンズイミダゾール環の2-位炭素）が連結基しと直接結合している。これらのうち、Yが硫黄原子であることが好ましい。

R<sup>5</sup>は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基、シアノ基、ヒドロキシ基、又はニトロ基を示し、nは1、2、又は3の整数を示す。R<sup>5</sup>が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基、又はニトロ基であることが好ましく、R<sup>5</sup>が水素原子、塩素原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル基、置換若しくは無置換のカルバモイル基、置換若しくは無置換のスルファモイル基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基、又はニトロ基であることが特に好ましい。

nが1を示す場合、1個のR<sup>5</sup>がベンゼン環上の任意に位置に置換していることを示し、nが2又は3を示す場合には、それぞれ2又は3個のR<sup>5</sup>がベンゼン環上の任意の置換していることを示す。nが2又は3を示す場合、複数のR<sup>5</sup>は同一でも異なっていてもよい。1又は2個のR<sup>5</sup>がベンズイミダゾール環の5-位及び/又は6-位に置換していることが好ましい。R<sup>5</sup>が示すハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アリール基、アリールオキシ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、アシルアミノ基を構成するアシル基、スルホニルアミノ基を構成するスルホニル基としては、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>について具体的に説明したものを用いることができる。

R<sup>6</sup>は水素原子、アルキル基、アシル基、スルホニル基、アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、又はカルバモイル基を示すが、いずれも、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>について具体的に説明したものを用いることができる。R<sup>6</sup>としては、水素原子、直鎖若しくは分岐鎖のC<sub>1-5</sub>アルキル基、又は直鎖若しくは分岐鎖のC<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル基などが好ましく、水素原子であることが特に好ましい。

上記式(1B)中、Lは連結基を示し、該連結基はC<sub>2-12</sub>アルキレン基、又は1若

しくは2個以上のフェニレン基若しくはエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が4~12のアルキレン基から選ばれるが、これらの連結基として式(IA)の化合物のしについて具体的に言及したものを用いることができる。

Qは5若しくは6員の複素環基を示すか、又は、環を構成する原子数が8~10個の縮合複素環基を示す。これらの複素環基は置換若しくは無置換のいずれでもよい。上記複素環に含まれるヘテロ原子の数は1以上であれば特に限定されず、環の全部がヘテロ原子により構成されていてもよい。ヘテロ原子の種類は特に限定されないが、例えば、窒素原子、硫黄原子、酸素原子などを用いることができる。

5若しくは6員の複素環基を構成する複素環としては飽和若しくは不飽和のいずれでもよく、例えば、ピリジン（例えば、2-ピリジル若しくは4-ピリジル基）、ピリミジン（例えば、2-ピリミジル若しくは4-ピリミジル基）、ピラジン（例えば、2-ピラジル基）、ピペリジン（例えば、2-ピペリジル基）、ピペラジン（例えば、2-ピペラジル基）、モルフォリン（例えば、2-モルフォリノ基）、キノリン（例えば、2-キノリル基、4-キノリル基、8-キノリル基）、ピロール（例えば、2-ピロロ基）、チオフェン（例えば、2-チエニル基）、フラン（例えば、2-フリル基）、イミダゾール（例えば、2-イミダゾリル基）、トリアゾール（例えば、1,2,4-トリアゾ-3-イル基）、テトラゾール（例えば、1,2,3,4-テトラゾ-5-イル基）、チアゾール（例えば2-チアゾリル基若しくは3-イソチアゾリル基）、チアジアゾール（例えば、2-チアジアゾリル基）、オキサゾール（例えば、2-オキサゾリル基若しくは3-イソオキサゾリル基）、オキサジアゾール（例えば、2-オキサジアゾリル基）、プリン（例えば、6-プリニル若しくは8-プリニル基）、又はピラゾロ[3,4-d]ピリミジン（例えば、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル基）などを好適に用いることができる。

環を構成する原子数が8~10個の縮合複素環基としては、上記の5若しくは6員の複素環基に対して1個のベンゼン環若しくは上記の5若しくは6員の複素環が縮合したものを用いることができる。上記の複素環又は縮合複素環が置換基を有する場合、置換基としては、上記のR<sup>5</sup>において説明したハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、

アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基のほか、上記の5若しくは6員の複素環基、ニトロ基、置換若しくは無置換アミノ基（例えば、アミノ基、モノアルキルアミノ基、若しくはジアルキルアミノ基など）、ヒドロキシ基、上記アルキル基で置換されたチオール基であるアルキルチオ基、上記アリール基で置換されたチオール基であるアリルチオ基、メルカプト基、シアノ基、オキソ基、チオキソ基、複素環を構成する窒素原子上のオキシド基、又は上記の5若しくは6員の複素環基などを挙げることができる。

ただし、上記のうち、Qが置換若しくは無置換の2-ベンズイミダゾリル、置換若しくは無置換の2-ベンゾオキサゾリル、置換若しくは無置換の2-ベンゾチアゾリル、及び置換若しくは無置換の4,5-ジフェニル-2-イミダゾリル基を示す場合は除かれる。

式(1B)で表される化合物の好ましい態様として、

- (i) Yが単結合又は硫黄原子であり；R<sup>5</sup>が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基、又はニトロ基であり；R<sup>6</sup>が水素原子、アルキル基、又はアシル基であり；nが1又は2であり；Lが炭素数4～11のアルキレン基、又は1若しくは2個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が5～8のアルキレン基から選ばれる連結基である上記化合物；
- (j) Yが単結合又は硫黄原子であり；R<sup>5</sup>が水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル基、置換若しくは無置換のカルバモイル基、置換若しくは無置換のスルファモイル基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基、又はニトロ基であり；R<sup>6</sup>が水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、又はC<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル基であり；nが1又は2であり；Lが炭素数4～11のアルキレン基、又は1若しくは2個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が5～8のアルキレン基から選ばれる連結基である上記化合物；
- (k) Yが単結合又は硫黄原子であり；R<sup>5</sup>が水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル基、C<sub>1-4</sub>アルキルスルファモイル基、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルアミノ基、C<sub>1-4</sub>アル

キルスルホニルアミノ基、又はニトロ基であり；R<sup>6</sup>が水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、又はC<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル基であり；nが1又は2であり；Lが炭素数4～11のアルキレン基、又は1若しくは2個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が5～8のアルキレン基から選ばれる連結基である上記化合物；

(l) 上記(k)の化合物であって、nが2であり、かつ、2個のR<sup>5</sup>がベンズイミダゾールの5-位および6-位に置換する上記化合物；

(m) 上記(k)又は(l)の化合物であって、ただし、Yが単結合を示す場合にはR<sup>5</sup>が水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、又はニトロ基であり；R<sup>6</sup>が水素原子である化合物；

(n) 上記(k)の化合物であって、ただし、Lが1若しくは2個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が5～8のアルキレン基である場合には、Yが硫黄原子である化合物；

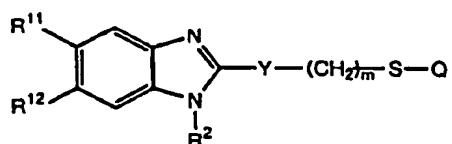
(o) 上記(n)の化合物において、R<sup>5</sup>が水素原子である化合物；

(p) 上記(o)の化合物において、Qが5員複素環基である化合物；

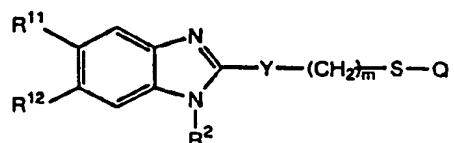
が提供される。

これらの式(IB)の化合物において、R<sup>5</sup>が示すハロゲン原子が塩素原子であり、C<sub>1-4</sub>アルキル基がメチル基であり、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基がメトキシ基若しくはエトキシ基であり、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル基がエトキシカルボニル基であり、C<sub>1-4</sub>アルキルスルファモイル基がメチルスルファモイル基であり、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルアミノ基がエチルカルボニルアミノ基であり、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニルアミノ基がメチルスルホニルアミノ基であり；R<sup>6</sup>が示すC<sub>1-4</sub>アルキル基がメチル基であり、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル基がエチルカルボニル基であり、Lが示す1若しくは2個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が5～8のアルキレン基がエチリレンオキシエチル若しくはエチレンオキシエトキシエチル基である化合物は、それぞれ本発明の化合物として特に好ましい化合物である。

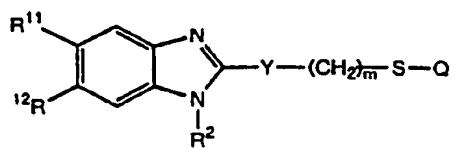
式(IB)で表される本発明の化合物のうち、特に好ましい化合物（化合物B1～化合物B68）を以下に例示するが、本発明の範囲はこれらの化合物に限定されることはない。また、下記の化合物におけるQは、Qの好ましい例として理解されるべきである。

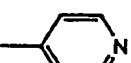
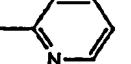
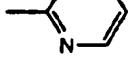
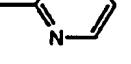
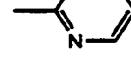
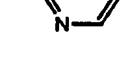
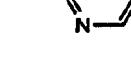
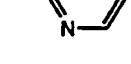
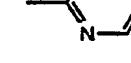
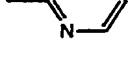
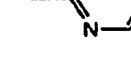
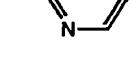
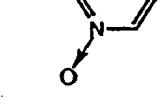
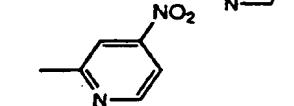


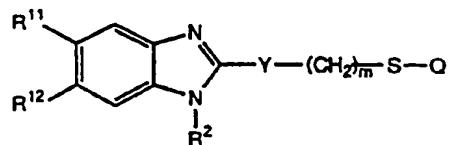
No.	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>2</sup>	Y	m	Q
(1)	H	H	H	S	5	
(2)	H	H	H	S	5	
(3)	H	H	H	S	5	
(4)	H	H	H	S	5	
(5)	H	H	H	S	5	
(6)	H	H	H	S	5	
(7)	H	H	H	S	5	
(8)	H	H	H	S	5	
(9)	H	H	H	S	5	
(10)	H	H	H	S	5	
(11)	H	H	H	S	5	
(12)	H	H	H	S	5	
(13)	H	H	H	S	5	
(14)	H	H	H	S	5	

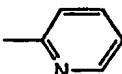
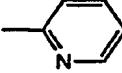
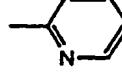
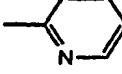
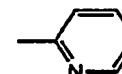
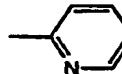
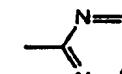
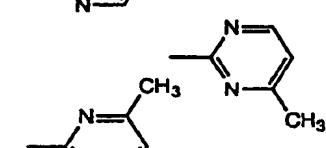
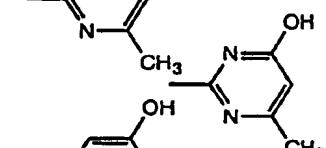
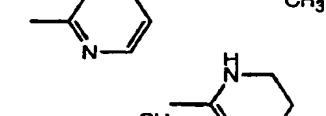
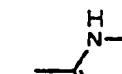
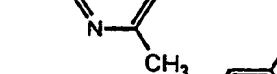
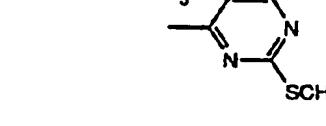


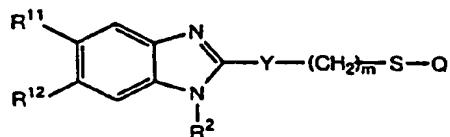
No.	$\text{R}^{11}$	$\text{R}^{12}$	$\text{R}^2$	$\text{Y}$	$m$	$\text{Q}$
(15)	H	H	H	S	5	
(16)	H	H	H	S	5	
(17)	H	H	H	S	5	
(18)	H	H	H	S	5	
(19)	H	H	H	S	5	
(20)	H	H	H	S	5	
(21)	H	H	H	S	5	
(22)	H	H	H	S	5	
(23)	H	H	H	S	5	
(24)	H	H	H	S	5	
(25)	H	H	H	S	5	
(26)	H	H	H	S	5	
(27)	H	H	H	S	5	



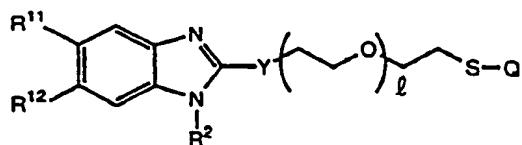
No.	$\text{R}^{11}$	$\text{R}^{12}$	$\text{R}^2$	$\text{Y}$	$m$	$\text{Q}$
(28)	H	H	H	S	5	
(29)	H	H	H	S	4	
(30)	H	H	H	S	5	
(31)	H	H	H	S	6	
(32)	H	H	H	S	8	
(33)	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	H	S	5	
(34)	$\text{OCH}_3$	H	H	S	5	
(35)	$\text{CH}_3$	H	H	S	5	
(36)	$\text{COOC}_2\text{H}_5$	H	H	S	5	
(37)	$\text{NHCOOC}_2\text{H}_5$	H	H	S	5	
(38)	$\text{NSO}_2\text{CH}_3$	H	H	S	5	
(39)	$\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	H	H	S	5	
(40)	H	H	H	S	5	
(41)	H	H	H	S	5	
(42)	H	H	H	S	5	

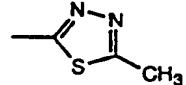
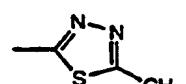


No.	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>2</sup>	Y	m	Q
(43)	H	H	H	-	5	
(44)	Cl	Cl	H	-	5	
(45)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	-	5	
(46)	NO <sub>2</sub>	H	H	-	5	
(47)	H	H	H	-	7	
(48)	H	H	H	-	11	
(49)	H	H	H	S	5	
(50)	H	H	H	S	5	
(51)	H	H	H	S	5	
(52)	H	H	H	S	5	
(53)	H	H	H	S	5	
(54)	H	H	H	S	5	
(55)	H	H	H	S	5	
(56)	H	H	H	S	5	



No.	$\text{R}^{11}$	$\text{R}^{12}$	$\text{R}^2$	Y	m	Structure
(57)	H	H	H	S	5	
(58)	Cl	Cl	H	S	5	
(59)	H	H	H	S	5	
(60)	H	H	H	S	5	
(61)	H	H	H	S	5	
(62)	H	H	H	S	5	
(63)	H	H	H	S	5	
(64)	H	H	$\text{CH}_3$	S	5	
(65)	H	H	$\text{COCH}_2\text{CH}_3$	S	5	
(66)	$\text{SO}_2\text{NHCH}_3$	H	$\text{CH}_3$	S	5	



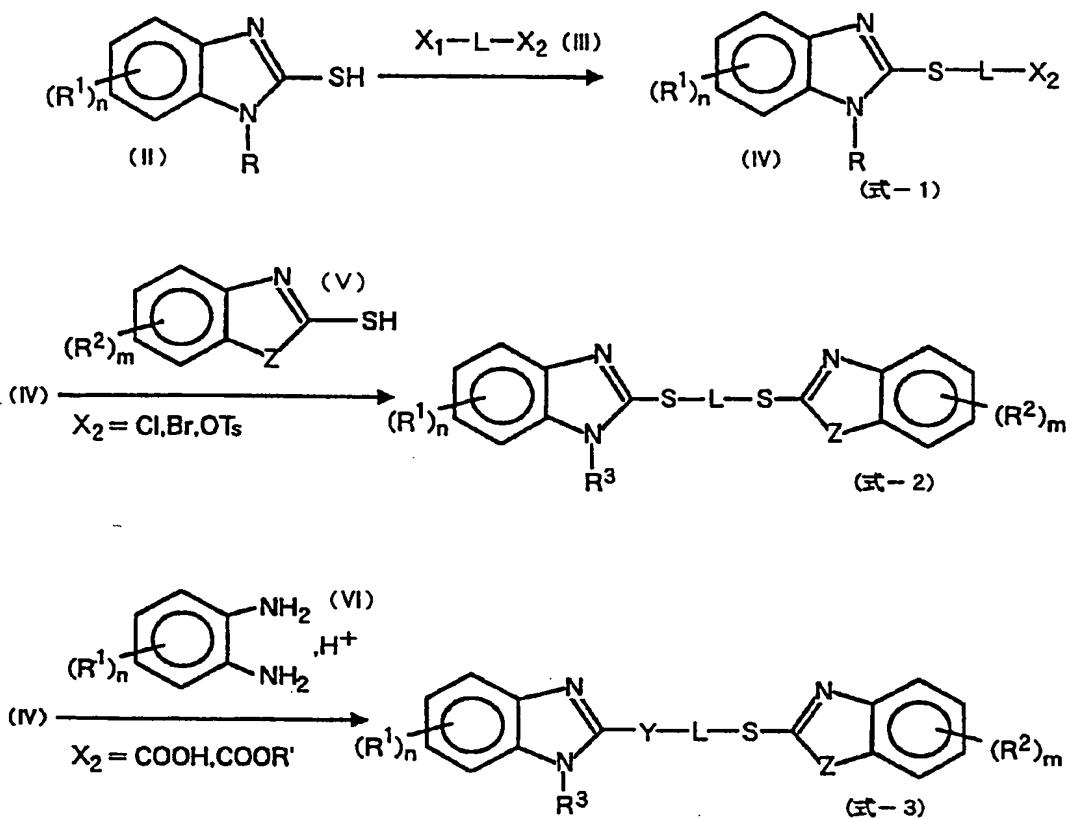
No.	$\text{R}^{11}$	$\text{R}^{12}$	$\text{R}^2$	Y	$l$	Q
(67)	H	H	H	S	1	
(68)	H	H	H	S	2	

上記の式(IA)及び(IB)で表される本発明の化合物は酸付加塩を形成することができ、また、式(IA)の化合物において $\text{R}^1$ 及び／又は $\text{R}^2$ がヒドロキシ基である場合、又は式(IB)の化合物において $\text{R}^5$ がヒドロキシ基の場合には、それぞれ塩基付加塩を形成することができる。これらの酸付加塩及び塩基付加塩はいずれも本発明の範囲に包含される。さらに、式(IA)の化合物において $\text{R}^1$ 及び／又は $\text{R}^2$ がヒドロキシ基の場合、又は式(IB)の化合物において $\text{R}^5$ がヒドロキシ基の場合には、それぞれ分子内でツビッター型の化合物として存在する場合もあるが、このような化合物も本発明の範囲に包含される。酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、又は磷酸塩などの鉱酸塩の他、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩などの有機酸塩を挙げることができる。塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、又はカルシウム塩などの金属塩の他、アンモニウム塩、トリエチルアミン塩などを挙げることができる。

本発明の化合物は、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^6$ の種類に応じて1個又は2個以上の不斉炭素を有する場合がある。このような場合、1個又は2個以上の不斉炭素に基づく光学異性体、及び2個以上の不斉炭素に基づくジアステレオ異性体が存在することがあるが、純粹な形態の任意の光学異性体若しくはジアステレオ異性体はいずれも本発明の範囲に包含される。また、任意の光学異性体の任意の割合の混合物、ラセミ体、又は任意のジアステレオ異性体の任意の割合の混合物なども本発明の範囲に

包含される。さらに、遊離形態若しくは塩の形態の本発明化合物の任意の水和物若しくは溶媒和物も本発明の範囲に包含されることはいうまでもない。

本発明の化合物は、例えば、以下に示すスキームに従って容易に入手可能な原料化合物(II)から当業者に周知の反応により製造できる。これらの方法の具体的方法は本明細書の実施例に詳細に説明されており、以下に述べる一般的な説明と実施例とを参照し、必要に応じてこれらの方に適宜の改変や修飾を加えることにより、当業者は本発明の化合物を容易に製造することができる（スキーム中、R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, n, m, Z, Y, 及びLは前記の通りであり、X<sub>1</sub>はハロゲン原子又はアルキル若しくはアリールスルホニルオキシ基など求核置換反応に対する離脱基を示し、X<sub>2</sub>は上記離脱基、カルボキシル基、又はアルコキシカルボニル基を示す）。



式(IV)の化合物の製造に用いる2-メルカプトベンズイミダゾール化合物(II)のうち、公知化合物についてはそれぞれの文献に記載された方法で製造することができるが、新規化合物などについては、一般的に Org. Syn. Col. Vol. 4, p. 569に記載の方法で製造することができる。また、一部の化合物については試薬として市販のものを入手可能である。化合物(II)を連結基試薬( $X_1-L-X_2$ : III)と反応させることにより化合物(IV)を製造することができる。上記反応は、例えば、エタノール、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド(DMF)、テトラヒドロフラン(THF)などの一般的な有機溶剤中で行うのが一般的である。

必要に応じて、脱酸剤として水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルア

ミン、ナトリウムエチラートなどの塩基触媒の存在下で反応を行ってもよいが、アルコール中で触媒の非存在下に加熱することによっても反応は良好に進行する。塩基を用いる場合、反応温度は基質化合物や溶媒の種類に応じて適宜選択すればよいが、通常、0 ~ 150 °C、好ましくは20~100 °Cで行えばよい。アルコール中で触媒の非存在下に反応を行う場合には、50~120 °C程度が好適である。

$X_1$ 及び $X_2$ の両方が離脱基の場合には、副反応を抑えるために化合物(II)に対して過剰量の化合物(III)を用いることが好ましい。通常の場合、2倍から10倍量を用いればよいが、好ましくは4倍から10倍量を用いることができる。なお、一般的には未反応の化合物(III)は反応終了後に回収可能である。一方、 $X_2$ がカルボキシル基又はアルコキシカルボニル基の場合には、副反応を抑えるために化合物(II)に対してほぼ等モルの化合物(III)を用いるべきである。例えば、化合物(II)に対して0.8~1.2倍モル、好ましくは0.95~1.1倍モル程度の化合物(III)を用いることが好ましい。 $X_2$ がカルボキシル基の場合には、反応終了後に生成するカルボン酸化合物(IV)を中和し、析出する結晶を集めるか有機溶剤で抽出して単離することができる。

$X_2$ が塩素原子、臭素原子、又はp-トルエンスルホニルオキシ基などの離脱基である場合には、化合物(IV)に対して2-メルカプトアゾール化合物(V)を反応させて、本発明の式(IA)の化合物（スキーム中の式-2の化合物）を製造することができる。この工程において反応試薬として用いる化合物(V)は、一般的には公知の方法 (Org. Syn. Col. Vol., 4, p. 569)で製造することができ、一部の化合物については市販品入手することも可能である。化合物(IV)と化合物(V)との反応は、化合物(II)と化合物(III)の条件に準じて行うことができる。

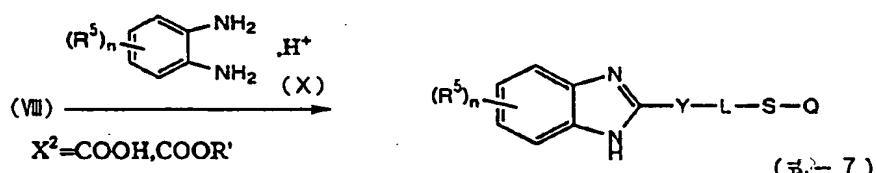
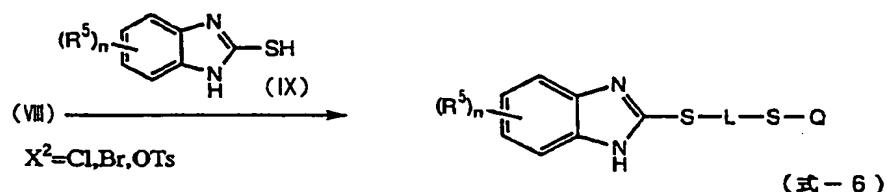
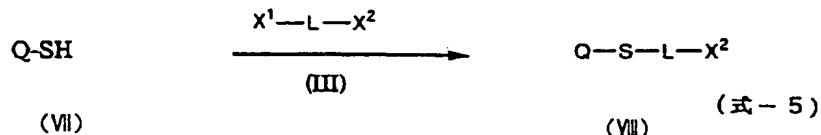
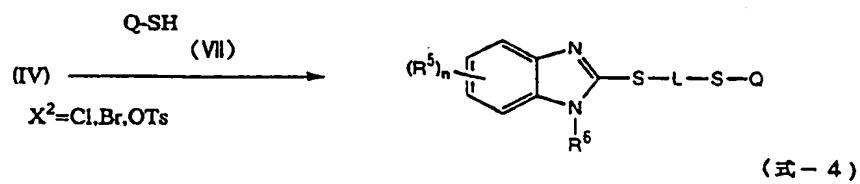
$X_2$ がカルボキシル基又はアルコキシカルボニル基である場合には、化合物(IV)に対してo-フェニレンジアミン化合物(VI)を反応させることにより、本発明の化合物（スキーム中の式-3の化合物）を製造することができる。化合物(VI)は市販品を容易に入手することができ、化合物(IV)と化合物(VI)との縮合閉環反応は、一般的には酸触媒の存在下で行うことができる。酸触媒としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸、又はp-トルエンスルホン酸のような有機スルホン酸を好適に使用できる。反応は溶媒の非存在下又は水若しくは各種有機溶剤の存在下で行う

ことができる。化合物(IV)に対する化合物(VI)のモル比率は 0.8~1.2 が好ましく、0.95~1.1 の範囲が特に好ましい。酸触媒は化合物(IV)に対して約 0.1~10倍モル、好ましくは 1~5 倍モルの範囲で使用すればよい。

上記の反応において、R<sup>3</sup>が水素原子の場合、原料化合物(II)又は式-2若しくは式-3の化合物をアルキル化又はアシル化に付することにより、さらに別の本発明化合物を製造することができる。アルキル化は、上記の一般的な有機溶剤中で、脱酸剤として水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ナトリウムエチラートなどの塩基触媒を用いてアルキルハライドやアルキルトシラートなどの反応性アルキル化剤と反応させればよい。反応温度は基質化合物や溶媒の種類に応じて適宜選択すればよいが、通常、0~100 °C、好ましくは20~60°C程度の温度で行うことが好適である。

アシル化反応は、一般的には、通常の不活性溶媒中で脱酸剤として塩基触媒（例えば炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなど）の存在下に対応する酸ハライドと反応させればよい。不活性溶媒としては、例えばアセトニトリル、酢酸エチル、THF、DMF、ジメチルアセトアミド(DMAC)などを用いることができるが、極性の強い DMF、DMAc、アセトニトリルなどを用いる場合には塩基触媒の非存在下でも反応が進行する。酸ハライドは基質化合物に対して 1.8~2.4 倍モル程度の量を用いることが好ましく、反応温度は30~150 °C程度、好ましくは、50~100 °C程度の範囲で行うことができる。

式(1B)で表される化合物の製造は、式(1A)で表される化合物の製造方法に準じて行うことができる。化合物(III)のX<sub>2</sub>が塩素原子、臭素原子、又はp-トルエンスルホニルオキシ基などの離脱基である場合には、化合物(IV)に対して2-メルカプ置換複素環化合物(VII)を反応させて、本発明の化合物（スキーム中の式-4の化合物）を製造することができる。この工程において反応試薬として用いる化合物(VII)は、一般的には公知の方法で製造することができ、一部の化合物については市販品入手することも可能である。化合物(IV)と化合物(VII)との反応は、式(II)の化合物と式(III)の化合物との反応に準じて行うことができる。



また、上記のスキームに従って、2-メルカプト置換複素環化合物(VII)と過剰量の連結基試薬(III)とを反応させて得られる化合物(VIII)を本発明の化合物の製造用中間体として用いてもよい。化合物(VIII)を製造する上記反応は、式(II)の化合物と式(III)の化合物との反応に準じて行うことができる。 $X^2$ がハロゲン原子またはアルキル若しくはアリールスルホニルオキシ基である場合には、化合物(VIII)を2-メルカプトベンズイミダゾール(IX)と反応させることにより、本発明の化合物を製造することができる。この反応は、化合物(IV)と化合物(V)との反応に準じて行うことが可能である。2-メルカプトベンズイミダゾール(IX)は公知の方法で容易に合成することができるが、市販品を入手することも可能である。

一方、 $X^2$ がカルボキシル基またはアルコキカルボニル基である場合には、化合物(VIII)をo-フェニレンジアミン類(X)と反応させることによって本発明の化合物を製造することができる。この反応は、化合物(IV)とo-フェニレンジアミン類(VI)

との反応に準じて行うことができる。上記の反応において、R<sup>6</sup>が水素原子の場合、原料化合物(II)又は式-4、式-6、若しくは式-7の化合物をアルキル化又はアシル化反応に付することにより、さらに別の本発明化合物を製造することができる。アルキル化及びアシル化は、上記の方法により行うことができる。

本発明の化合物は、動脈硬化症における動脈硬化巣の形成に関するマクロファージの泡沫化を強力に抑制する作用を有しており、動脈硬化症の予防及び／又は治療に用いる医薬の有効成分、あるいは血中コレステロールを低下させることによる高脂血症の予防及び／又は治療剤の有効成分として有用である。従って、本発明の別の態様により、上記化合物を有効成分として含む動脈硬化症の予防及び／又は治療剤、並びに、高脂血症の予防及び／又は治療剤が提供される。

いかなる特定の理論に拘泥するわけではないが、泡沫化したマクロファージが動脈壁に侵入すると、それが引き金となって動脈壁の平滑筋の異常増殖を惹起され、動脈硬化症が発症することが知られている(Schaffner, T. et al., Amer. J. Pathol., 110, pp. 57-73, 1980; Gerrity, R.G., Amer. J. Pathol. 103, pp. 181-190, 1981)。本発明の医薬は、動脈硬化巣の形成に関するマクロファージの泡沫化を抑制することにより、動脈硬化巣の形成を直接抑制するとともに、動脈硬化巣の縮退を可能にする。従って、本発明の医薬は、種々の原因で惹起される動脈硬化症や高脂血症の治療及び／又は予防に有用である。

本発明の上記医薬の投与形態は特に制限されず、経口的・非経口的に投与することができる。本発明の医薬として、有効成分である上記式(IA)又は(IB)の化合物をそのまま用いてもよいが、通常は、有効成分である式(IA)又は(IB)の化合物に対して、必要に応じて薬理学的、製剤学的に許容しうる添加物を加えて、当業者に周知な形態の製剤として提供されるべきである。経口投与に適する製剤の例としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、又はシロップ剤等を挙げることができ、非経口投与に適する製剤としては、例えば、注射剤、点滴剤、坐剤、吸入剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、又は貼付剤等を挙げることができる。薬理学的、製剤学的に許容しうる添加物としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着

剤等を用いることができる。

例えば、経口投与、あるいは経皮又は経粘膜投与に適する製剤には、薬理学的、製剤学的に許容しうる添加物として、例えば、ブドウ糖、乳糖、D-マンニトール、デンプン、又は結晶セルロース等の賦形剤；カルボキシメチルセルロース、デンプン、又はカルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤又は崩壊補助剤；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、又はゼラチン等の結合剤；ステアリン酸マグネシウム又はタルク等の滑沢剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、ポリエチレングリコール又は酸化チタン等のコーティング剤；ワセリン、流動パラフィン、ポリエチレングリコール、ゼラチン、カオリン、グリセリン、精製水、又はハードファット等の基剤を用いることができる。また、フロン、ジエチルエーテル、又は圧縮ガス等の噴射剤；ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、ポリイソブチレン、ポリブテン等の粘着剤；木綿布又はプラスチックシート等の基布等の製剤用添加物を用いて製剤を製造してもよい。

注射あるいは点滴用に適する製剤には、例えば、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール等の水性あるいは用時溶解型注射剤を構成しうる溶解剤又は溶解補助剤；ブドウ糖、塩化ナトリウム、D-マンニトール、グリセリン等の等張化剤；無機酸、有機酸、無機塩基又は有機塩基等のpH調節剤等の製剤用添加物を添加してもよい。

本発明の医薬の投与量は特に制限されないが、投与形態、治療及び／又は予防の目的、患者の年齢、体重、症状等に応じて適宜選択すればよい。例えば、静脈内投与の場合には、成人1日あたり有効成分量として10～400 mg程度、好ましくは10～100 mg程度を投与すればよく、経口的に投与する場合には、成人1日あたり有効成分量として10～800 mg程度、好ましくは10～300 mg程度を用いればよい。本発明の医薬は1日あたり1回もしくは数回に分けて投与してもよく、投与期間も、患者の年齢、症状の改善度等に応じて任意に定めることができる。

### 実施例

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は以下

の実施例に限定されることはない。実施例中、例A 1 や例B 1などの方法は、それぞれ一般式(IA)又は(IB)に包含される化合物の製造方法に対応するものであり、化合物A 1 や化合物B 1などの化合物番号は、それぞれ本発明の特に好ましい化合物として構造式を例示した化合物の番号に対応している。

**例A 1 : 5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ) ペンチルプロマイドの合成**

2-メルカプトベンツイミダゾール 6.0 gと1,5-ジプロモペンタン 60 g とをエタノール 50 mlに溶解し、6時間加熱還流した。減圧で溶媒を留去した後、残渣に酢酸エチル 50 mlとヘキサン 50 mlを加えてダイジェストし固形物約 12 gを得た。この固形物に水100 mlを加えて水酸化ナトリウム水溶液で中和した。析出した油溶物を酢酸エチルで抽出し、水洗後に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 220 g、溶媒：クロロホルム）で分取して 8.7 gの粗結晶を得た。この粗結晶をエタノールから再結晶して表記化合物 7.8 gを得た。

融点 126-127 °C

元素分析  $C_{12}H_{15}N_2SBr$  として

計算値： C, 48.15 ; H, 5.05 ; N, 9.36 (%)

実測値： C, 47.98 ; H, 5.11 ; N, 9.21 (%)

**例A 2 : 1-(2'-(5'-メチルベンツイミダゾイル)-チオ)-5-(2"-ベンツイミダゾイルチオ) ペンタン（化合物A 1）の合成**

5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ) ペンチルプロマイド 0.57 g と2-メルカプト-5-メチルベンツイミダゾール 0.36 g をエタノール 5 ml に溶解して8時間加熱還流した。冷却後水酸化ナトリウム水溶液を用いて反応液を中和し、析出した油状物を酢酸エチルで抽出した。水洗後に減圧で溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製した。得られた粗精製物を酢酸エチルより晶析して表記化合物 0.52 gを得た。

融点 163-165 °C

元素分析  $C_{20}H_{22}N_4S_2$  として

計算値： C, 62.79 ; H, 5.80 ; N, 14.65 (%)

実測値： C, 62.58 ; H, 5.71 ; N, 14.51 (%)

例A 3 : 1-(2'-(5'-クロロベンツイミダゾイル)-チオ)-5-(2"-ベンツイミダゾイルチオ) ペンタン (化合物A 2) の合成

例A 2 と同様にして 5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ) ペンチルプロマイド 0.6 g と 5-クロロ-2-メルカプトベンツイミダゾール 0.37 g より表記化合物 0.61 g を得た (酢酸エチルーアセトニトリルより晶析)。

融点 160-163 °C

元素分析  $C_{19}H_{19}N_4S_2Cl$  として

計算値： C, 56.63 ; H, 4.75 ; N, 13.91 (%)

実測値： C, 56.49 ; H, 4.60 ; N, 13.71 (%)

例A 4 : 1-(2-(5'-クロロベンツイミダゾイル)-チオ)-5-(2"-(5"-メチルベンツイミダゾイル)-チオ) ペンタン (化合物A 3) の合成

例A 1 と同様にして 2-メルカプト-5-メチルベンツイミダゾールと 1,5-ジプロモペンタンより 5-(2-(5'-メチルベンツイミダゾイル)-チオ) ペンチルプロマイドを合成した。得られた 5-(2-(5'-メチルベンツイミダゾイル)-チオ) ペンチルプロマイド 0.63 g と 5-クロロ-2-メルカプトベンツイミダゾール 0.37 g から例A 3 と同様にして 表記化合物 0.6 g を得た (エタノールーアセトニトリルより晶析)。

融点 174-175 °C

元素分析  $C_{20}H_{21}N_4S_2Cl$  として

計算値： C, 57.60 ; H, 5.08 ; N, 13.44 (%)

実測値： C, 57.44 ; H, 5.14 ; N, 13.58 (%)

例A 5 : 1-(2'-(5'-メトキシベンツイミダゾイル)-チオ)-5-(2"-(5"-メチルベンツイミダゾイル)-チオ) ペンタン (化合物A 4) の合成

例A 4 と同様にして 5-(2'-(5'-メチルベンツイミダゾイル)-チオ) ペンチルプロマイド 0.63 g と 2-メルカプト-5-メトキシベンツイミダゾール 0.36 g より表記化合物 0.7 g を得た (酢酸エチルより晶析)。

融点 170-171 °C

元素分析  $C_{21}H_{24}N_4OS_2$ として

計算値： C, 61.13 ; H, 5.86 ; N, 13.58 (%)

実測値： C, 60.98 ; H, 5.74 ; N, 13.42 (%)

例 A 6 : 1-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)-5-(2''-(5''-メトキシベンツイミダゾイル)-チオ) ペンタン (化合物 A 5) の合成

例 A 2 と同様にして 5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ) ペンチルブロマイド 0.9 g と 2-メルカプト-5-メトキシベンツイミダゾール 0.57 g より表記化合物 0.89 g を得た (ワックス状物質)。

例 A 7 : 1-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)-5-(2''-(5''-ヒドロキシベンツイミダゾイル)-チオ) ペンタン (化合物 A 6) の合成

化合物 A 5 (0.34 g) を臭化水素酸 2 ml と水 2 ml に溶解し 16 時間加熱還流した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、水洗後に減圧で溶媒を留去した。残渣をエタノール-酢酸エチルより晶析して表記化合物 0.18 g を得た。

融点 112-114 °C

元素分析  $C_{19}H_{20}N_4OS_2$ として

計算値： C, 59.35 ; H, 5.24 ; N, 14.57 (%)

実測値： C, 59.21 ; H, 5.12 ; N, 14.39 (%)

例 A 8 : 1-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)-5-(2''-(5''-メタンスルホニルアミノベンツイミダゾイル)-チオ) ペンタン (化合物 A 7) の合成

例 A 2 と同様にして 5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ) ペンチルブロマイド 0.3 g と 2-メルカプト-5-メタンスルホニルアミノベンツイミダゾール 0.28 g より表記化合物 0.32 g を得た (酢酸エチル-アセトニトリルより晶析)。

融点 141-143 °C

元素分析  $C_{20}H_{23}N_5O_2S_3$  として

計算値： C, 52.03 ; H, 5.02 ; N, 15.18 (%)

実測値： C, 51.84 ; H, 4.98 ; N, 15.09 (%)

例 A 9 : 1-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)-5-(2''-(5"-プロピオニルアミノベンツイミダゾイル)-チオ) ペンタン (化合物 A 8) の合成

例 A 2 と同様にして 5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ) ペンチルブロマイド 0.3 g と 2-メルカプト-5-メタンスルホニルアミノベンツイミダゾール 0.22 g より表記化合物 0.23 g を得た (ワックス状物質)。

例 A 10 : 1-(2'-(5'-エトキシカルボニルベンツイミダゾイル)-チオ)-5-(2''-ベンツイミダゾイルチオ) ペンタン (化合物 A 9) の合成

例 A 2 と同様にして 5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ) ペンチルブロマイド 0.3 g と 2-メルカプト-5-エトキシカルボニルベンツイミダゾール 0.22 g より表記化合物 0.14 g を得た (酢酸エチルーアセトニトリルより晶析)。

融点 155-156 °C

元素分析  $C_{22}H_{24}N_4O_2S_2$  として

計算値： C, 59.97 ; H, 5.49 ; N, 12.72 (%)

実測値： C, 59.73 ; H, 5.38 ; N, 12.58 (%)

例 A 11 : 1-(2'-(5', 6'-ジメチルベンツイミダゾイル)-チオ)-5-(2''-ベンツイミダゾイルチオ) ペンタン (化合物 A 10) の合成

例 A 2 と同様にして 5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ) ペンチルブロマイド 0.6 g と 2-メルカプト-5, 6-ジメチルベンツイミダゾール 0.35 g より表記化合物 0.54 g を得た (酢酸エチルーアセトニトリルより晶析)。

融点 150-153 °C

元素分析  $C_{21}H_{24}N_4S_2$  として

計算値： C, 63.60 ; H, 6.10 ; N, 14.13 (%)

実測値： C, 63.36 ; H, 6.02 ; N, 14.32 (%)

例 A12 : 1-(2'-(5', 6'-ジクロロベンツイミダゾイル)-チオ)-5-(2"-ベンツイミダゾイルチオ) ペンタン (化合物 A11) の合成

例 A 2 と同様にして 5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ) ペンチルプロマイド 0.6 g と 5, 6-ジクロロ-2-メルカプト-ベンツイミダゾール 0.44 g より表記化合物 0.72 g を得た (アセトニトリルより晶析)。

融点 167-169 °C

元素分析  $C_{19}H_{18}N_4S_2Cl_2$  として

計算値 : C, 52.17 ; H, 4.15 ; N, 12.81 (%)

実測値 : C, 52.03 ; H, 4.01 ; N, 12.62 (%)

例 A13 : 6-(2'-ベンツイミダゾイルチオ) ヘキシリルプロマイドの合成

例 A 1 と同様にして 2-メルカプトベンツイミダゾール 3.0 g と 1, 6-ジプロモヘキサン 24.4 g より表記化合物 5.0 g を得た (酢酸エチル-ヘキサンより晶析)。

例 A14 : 1-(2'-(5', 6'-ジクロロベンツイミダゾイル)-チオ)-6-(2"-ベンツイミダゾイルチオ) ヘキサン (化合物 A12) の合成

例 A 2 と同様にして 6-(2'-ベンツイミダゾイルチオ) ヘキシリルプロマイド 0.31 g と 5, 6-ジクロロ-2-メルカプト-ベンツイミダゾール 0.22 g より表記化合物 0.39 g を得た (酢酸エチル-クロロホルムより晶析)。

融点 287-290 °C

元素分析  $C_{20}H_{20}N_4S_2Cl_2$  として

計算値 : C, 53.21 ; H, 4.47 ; N, 12.41 (%)

実測値 : C, 53.07 ; H, 4.22 ; N, 12.12 (%)

例 A15 : 8-(2'-ベンツイミダゾイルチオ) オクチルプロマイドの合成

例 A 1 と同様にして 2-メルカプトベンツイミダゾール 1.5 g と 1, 8-ジプロモオクタン 13.6 g より表記化合物 2.6 g を得た (酢酸エチル-ヘキサンより晶析)。

例 A16 : 1-(2'-(5', 6'-ジクロロベンツイミダゾイル)-チオ)-8-(2"-ベンツイミダ

ゾイルチオ) オクタン (化合物 A13) の合成

例 A 2 と同様にして 8-(2'-ベンツイミダゾイルチオ) オクチルプロマイド 0.37 g と 5,6-ジクロロ-2-メルカプト-ベンツイミダゾール 0.22 g より表記化合物 0.36 g を得た (エタノール-水より晶析)。

融点 176-178 °C

元素分析  $C_{22}H_{24}N_4S_2Cl_2$  として

計算値: C, 55.11; H, 5.05; N, 11.69 (%)

実測値: C, 54.98; H, 4.88; N, 11.43 (%)

例 A 17 : 1-(2'-(5',6'-ジクロロベンツイミダゾイル)-チオ)-5-(2''-(5"-メチルベンツイミダゾイル)-チオ) ペンタン (化合物 A14) の合成

例 A 2 と同様にして 5-(2'-(5'-メチルベンツイミダゾイル)-チオ) ペンチルプロマイド 0.32 g と 5,6-ジクロロ-2-メルカプトベンツイミダゾール 0.24 g より表記化合物 0.32 g を得た (アセトニトリルより晶析)。

融点 161-165 °C

元素分析  $C_{20}H_{20}N_4S_2Cl_2$  として

計算値: C, 53.21; H, 4.47; N, 12.41 (%)

実測値: C, 53.10; H, 4.29; N, 12.21 (%)

例 A 18 : 1-(2'-(5',6'-ジクロロベンツイミダゾイル)-チオ)-5-(2''-(5",6"-ジメチルベンツイミダゾイル)-チオ) ペンタン (化合物 A15) の合成

例 A 1 と同様にして 2-メルカプト-5,6-ジメチルベンツイミダゾール 5.34 g と 1,5-ジプロモペンタン 34.5 g から 5-(2'-(5',6'-ジメチルベンツイミダゾイル)-チオ) ペンチルプロマイド 6.6 g を得た。さらに、例 A 2 と同様にして 5-(2'-(5',6'-ジメチルベンツイミダゾイル)-チオ) ペンチルプロマイド 0.65 g と 5,6-ジクロロ-2-メルカプト-ベンツイミダゾール 0.44 g より表記化合物 0.72 g を得た (アセトニトリルより晶析)。

融点 171-173 °C

元素分析  $C_{21}H_{22}N_4S_2Cl_2$  として

計算値： C, 54.19 ; H, 4.76 ; N, 12.04 (%)

実測値： C, 54.03 ; H, 4.57 ; N, 12.11 (%)

例 A19 : 1-(2'-(5'-クロロ-6'-トリフルオロメチルベンツイミダゾイル)-チオ)-5-(2"-ベンツイミダゾイルチオ) ペンタン (化合物 A16) の合成

例 A 2 と同様にして 5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ) ペンチルブロマイド 0.3 g と 5-クロロ-2-メルカプト-6-トリフルオロメチルベンツイミダゾール 0.26 g より表記化合物 0.29 g を得た (ワックス状)。

例 A20 : 1-(2'-(5'-シアノベンツイミダゾイル)-チオ)-5-(2"-ベンツイミダゾイルチオ) ペンタン (化合物 A17) の合成

例 A 2 と同様にして 5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ) ペンチルブロマイド 0.3 g と 5-シアノ-2-メルカプトベンツイミダゾール 0.16 g より表記化合物 0.22 g を得た (酢酸エチル-アセトニトリルより晶析)。

融点 152-154 °C

元素分析  $C_{20}H_{19}N_5S_2$  として

計算値： C, 61.04 ; H, 5.22 ; N, 17.80 (%)

実測値： C, 59.96 ; H, 5.10 ; N, 17.64 (%)

例 A21 : 4-(2'-ベンツイミダゾイルチオ) ブチルクロライドの合成

例 A 1 と同様にして 2-メルカプトベンツイミダゾール 6.2 g と 1,4-クロロブロモブタン 10.3 g より表記化合物 6 g を得た (ワックス状)。

例 A22 : 1-(2'-(5'-メチルベンツイミダゾイル)-チオ)-4-(2"-ベンツイミダゾイルチオ) ブタン (化合物 A18) の合成

例 A 2 と同様にして 4-(2'-ベンツイミダゾイルチオ) ブチルクロライド 0.33 g と 5-メチル-2-メルカプトベンツイミダゾール 0.24 g より表記化合物 0.09 g を得た (メタノール-水より晶析)。

融点 204-206 °C

元素分析  $C_{19}H_{20}N_4S_2$  として

計算値： C, 61.92 ; H, 5.47 ; N, 15.21 (%)

実測値： C, 61.78 ; H, 5.34 ; N, 15.10 (%)

例 A23 : 1-(2'-(5'-メチルベンツイミダゾイル)-チオ)-6-(2"-ベンツイミダゾイルチオ) ヘキサン (化合物 A19) の合成

例 A2 と同様にして 6-(2'-ベンツイミダゾイルチオ) ヘキシルプロマイド 0.31 g と 5-メチル-2-メルカプト-ベンツイミダゾール 0.16 g より表記化合物 0.33 g を得た (酢酸エチルより晶析)。

融点 202-204 °C

元素分析  $C_{21}H_{24}N_4S_2$  として

計算値： C, 63.60 ; H, 6.16 ; N, 14.13 (%)

実測値： C, 63.42 ; H, 6.09 ; N, 14.01 (%)

例 A24 : 1-(2'-(5'-メチルベンツイミダゾイル)-チオ)-8-(2"-ベンツイミダゾイルチオ) オクタン (化合物 A20) の合成

例 A2 と同様にして 8-(2'-ベンツイミダゾイルチオ) オクチルプロマイド 0.37 g と 5-メチル-2-メルカプト-ベンツイミダゾール 0.16 g より表記化合物 0.36 g を得た (酢酸エチル-ヘキサンより晶析)。

融点 101-103 °C

元素分析  $C_{23}H_{28}N_4S_2$  として

計算値： C, 65.05 ; H, 6.65 ; N, 13.20 (%)

実測値： C, 64.87 ; H, 6.41 ; N, 13.34 (%)

例 A25 : 2-(2-(2-p-トルエンスルホニルオキシ)-エトキシ)-エチルメルカプトベンツイミダゾールの合成

2-メルカプトベンツイミダゾール 3.1 g と ジエチレングリコール・ジ-p-トシレート 8.3 g をアセトニトリル中で 18 時間加熱還流した。減圧で溶媒を留去した後にシリカゲルカラムクロマトで分取して表記化合物 2.4 g を得た (ワックス状)。

例 A 26 : 2-(2-(2-(2'-(5'-メチルベンツイミダゾール)-チオ)-エトキシ)-エチルメルカプトベンツイミダゾール (化合物 A 21) の合成

例 A 1 と同様にして 2-(2-(2-p-トルエンスルホニルオキシ)-エトキシ)-エチルメルカプトベンツイミダゾール 0.38 g と 2-メルカプト-5-メチルベンツイミダゾール 0.17 g より表記化合物 0.21 g を得た

融点 130-131 °C

元素分析  $C_{19}H_{20}N_4OS_2$  として

計算値 : C, 59.35 ; H, 4.96 ; N, 14.57 (%)

実測値 : C, 59.12 ; H, 4.72 ; N, 14.32 (%)

例 A 27 : 2-(2-(2-(2-p-トルエンスルホニルオキシ)-エトキシ)-エトキシ)-エチルメルカプトベンツイミダゾールの合成

2-メルカプトベンツイミダゾール 3.1 g とトリエチレングリコール・ジ-p-トシレート 9.6 g をアセトニトリル中で 18 時間加熱還流した。減圧で溶媒を留去した後にシリカゲルカラムクロマトで分取して表記化合物 3.3 g を得た (ワックス状)。

例 A 28 : 2-(2-(2-(2-(2'-(5'-メチルベンツイミダゾール)-チオ)-エトキシ)-エトキシ)-エチルメルカプトベンツイミダゾール (化合物 A 22) の合成

例 A 1 と同様にして 2-(2-(2-p-トルエンスルホニルオキシ)-エトキシ)-エトキシ)-エチルメルカプトベンツイミダゾール 0.43 g と 2-メルカプト-5-メチルベンツイミダゾール 0.17 g より表記化合物 0.33 g を得た

融点 119-122 °C

元素分析  $C_{21}H_{24}N_4O_2S_2$  として

計算値 : C, 58.85 ; H, 5.64 ; N, 13.08 (%)

実測値 : C, 58.59 ; H, 5.45 ; N, 12.89 (%)

例 A 29 : 1-(2'-(1'-メチル-5'-メチルスルファモイルベンツイミダゾイル)-チオ)-5-(2"-ベンツイミダゾイルチオ) ベンタン (化合物 A 23) の合成

例 A 2 と同様にして 5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ) ペンチルプロマイド 0.3 g と 2-メルカプト-1-メチル-5-メチルスルファモイルベンツイミダゾール 0.26 g より表記化合物 0.22 g を得た（酢酸エチル-アセトニトリルより晶析）。

融点 139-140 °C

元素分析  $C_{21}H_{25}N_5O_2S_3$  として

計算値： C, 53.03 ; H, 5.30 ; N, 14.73 (%)

実測値： C, 52.92 ; H, 5.13 ; N, 14.61 (%)

例 A 30 : 1-(2'-(1'-メチル-5'-メチルスルファモイルベンツイミダゾイル)-チオ)-5-(2''-(1-プロピオニル)ベンツイミダゾイル)-チオ) ペンタン（化合物 A 25）の合成

1-(2'-(1'-メチル-5'-メチルスルファモイルベンツイミダゾイル)-チオ)-5-(2''-ベンツイミダゾイルチオ) ペンタン 0.1 g をジメチルアセトアミド 0.3 ml 、アセトニトリル 0.5 ml およびトリエチルアミン 0.1 ml の混合物に溶解し、45°Cでプロピオニルクロライド 0.04 ml をゆっくりと添加した。4.5 時間攪拌した後に水を加えて酢酸エチルで抽出した。減圧で溶媒を留去した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-アセトニトリルより晶析して表記化合物 0.04 g を得た。

融点 91-93 °C

元素分析  $C_{24}H_{29}N_5O_3S_3$  として

計算値： C, 54.21 ; H, 5.50 ; N, 13.17 (%)

実測値： C, 54.11 ; H, 5.32 ; N, 13.02 (%)

例 A 31 : 6-(2-ベンツイミダゾールチオ) カプロン酸エチルの合成

2-メルカプトベンツイミダゾール 6.3 g と 6-プロモカプロン酸 7.8 g をエタノール 35 ml に溶解して 12 時間加熱還流した。冷却後、反応液に水を加えて、炭酸ナトリウム水溶液で pH を 8 に調整した。析出した結晶を濾集し、乾燥して表記化合物 11.2 g を得た。

例A32：2-(5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)ペンチル)-ベンツイミダゾール(化合物A27)の合成

6-(2-ベンツイミダゾールチオ)カプロン酸エチル 0.88 g とo-フェニレンジアミン 0.34 g を濃塩酸 1 ml と水 2 ml に溶解し、窒素気流下で20時間加熱還流した。冷却後、反応液に水 3 ml を加えて析出物を濾集した。得られた析出物を水-メタノール 1:1 に懸濁し、水酸化ナトリウム水溶液を pH8 を保つように添加した。析出した結晶を濾集し、含水メタノールで中性になるまで洗浄し、表記化合物 0.88 g を得た。

融点 313-316 °C

元素分析  $C_{19}H_{20}N_4S$ として

計算値： C, 67.82 ; H, 5.99 ; N, 16.66 (%)

実測値： C, 67.65 ; H, 5.72 ; N, 16.52 (%)

例A33：1-プロピオニル-2-(5-(2'-(1-プロピオニルベンツイミダゾイル)-チオ)ベンチル)-ベンツイミダゾール(化合物A24)の合成

例A30と同様にして2-(5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)ペンチル)-ベンツイミダゾール 0.2 g から表記化合物 0.17 g を得た。

融点 142-145 °C

元素分析  $C_{25}H_{28}N_4O_2S$ として

計算値： C, 66.93 ; H, 6.29 ; N, 12.49 (%)

実測値： C, 66.76 ; H, 6.11 ; N, 12.22 (%)

例A34：1-メチル-2-(5-(2'-(1-メチルベンツイミダゾイル)-チオ)ペンチル)-ベンツイミダゾール(化合物A26)の合成

2-(5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)ペンチル)-ベンツイミダゾール 0.2 g をジメチルフォルムアミド 2 ml に溶解し、炭酸カリウム 0.18 g と沃化メチル 0.3 g を添加して40°Cで14時間攪拌した。冷却後、水を添加して酢酸エチルで抽出した。水洗後、減圧で溶媒を留去しアセトニトリルより晶析して表記化合物 0.03 g を得た。

融点 118-120 °C

元素分析  $C_{21}H_{24}N_4S$ として

計算値： C, 69.19 ; H, 6.64 ; N, 15.31 (%)

実測値： C, 69.03 ; H, 6.41 ; N, 15.23 (%)

例 A35 : 2-(5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)ペンチル)-5,6-ジメチルベンツイミダゾール（化合物 A28）の合成

例 A32と同様にして6-(2-ベンツイミダゾールチオ)カプロン酸エチル 0.88 g と4,5-ジメチル-o-フェニレンジアミン 0.43 g とから表記化合物 0.70 g を得た（酢酸エチル-アセトニトリルより晶析）。

融点 211-214 °C

元素分析  $C_{21}H_{24}N_4S$ として

計算値： C, 69.19 ; H, 6.64 ; N, 15.31 (%)

実測値： C, 69.11 ; H, 6.48 ; N, 15.12 (%)

例 A36 : 2-(5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)ペンチル)-5,6-ジクロロベンツイミダゾール（化合物 A28）の合成

例 A32と同様にして6-(2-ベンツイミダゾールチオ)カプロン酸エチル 0.88 g と4,5-ジクロロ-o-フェニレンジアミン 0.56 g とから表記化合物 0.93 g を得た（酢酸エチル-アセトニトリルより晶析）。

融点 194-196 °C

元素分析  $C_{19}H_{18}N_4SCl_2$  として

計算値： C, 56.30 ; H, 4.48 ; N, 13.83 (%)

実測値： C, 56.24 ; H, 4.37 ; N, 13.69 (%)

例 A37 : 2-(5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)ペンチル)-5-ニトロベンツイミダゾール（化合物 A29）の合成

例 A32と同様にして6-(2-ベンツイミダゾールチオ)カプロン酸エチル 0.88 g と4-ニトロ-o-フェニレンジアミン 0.48 g とから表記化合物 0.50 g を得た（酢

酸エチルーアセトニトリルより晶析)。

融点 184-185 °C

元素分析  $C_{19}H_{19}N_5O_2S$ として

計算値： C, 59.82 ; H, 5.02 ; N, 18.36 (%)

実測値： C, 59.59 ; H, 4.98 ; N, 18.44 (%)

例A38：2-(7-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)-ヘプチル)-ベンツイミダゾール(化合物A31)の合成

例A31と同様にして2-メルカプトベンツイミダゾール 3.1 gと8-ブロモオクタン酸 4.46 g とから8-(2-ベンツイミダゾールチオ)オクタン酸エチル 6.4 gを得た。

次に例A32と同様にして8-(2-ベンツイミダゾールチオ)オクタン酸エチル 0.96 g とo-フェニレンジアミン 0.34 g とから表記化合物 0.70 gを得た。

融点 263-264 °C

元素分析  $C_{21}H_{24}N_4S$ として

計算値： C, 69.19 ; H, 6.64 ; N, 15.37 (%)

実測値： C, 69.03 ; H, 6.48 ; N, 15.21 (%)

例A39：2-(11-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)ウンデシル)-ベンツイミダゾール(化合物A32)の合成

例A31と同様にして2-メルカプトベンツイミダゾール 3.1 gと 12-ブロモドекан酸 5.3 g とから12-(2-ベンツイミダゾールチオ)ドекан酸エチル 6.4 gを得た。

次に例A32と同様にして11-(2-ベンツイミダゾールチオ)ドекан酸エチル 1.13 g とo-フェニレンジアミン 0.34 g とから表記化合物 0.70 gを得た。

融点 206-208 °C

元素分析  $C_{25}H_{32}N_4S$ として

計算値： C, 71.39 ; H, 7.67 ; N, 13.32 (%)

実測値： C, 71.22 ; H, 7.41 ; N, 13.19 (%)

例A40：1-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)-5-(2"-ベンゾチオゾイルチオ)ペンタン

## (化合物 A 33) の合成

例 A 2 と同様にして 5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ) ペンチルプロマイド 0.3 g と 2-メルカプトベンゾチアゾール 0.17 g より表記化合物 0.2 g を得た (アセトニトリルより晶析)。

融点 124-125 °C

元素分析  $C_{19}H_{19}N_3S_3$  として

計算値： C, 59.19 ; H, 4.97 ; N, 10.90 (%)

実測値： C, 59.31 ; H, 4.75 ; N, 10.70 (%)

同様にして化合物 A 36 も合成した。

例 A 41 : 1-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)-5-(2''-(5"-クロロベンゾチアゾイル)-チオ) ペンタン (化合物 A 34) の合成

例 A 2 と同様にして 5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ) ペンチルプロマイド 0.3 g と 5-クロロ-2-メルカプトベンゾチアゾール 0.20 g より表記化合物 0.38 g を得た (アセトニトリルより晶析)。

融点 125-127 °C

元素分析  $C_{19}H_{18}N_3S_3Cl$  として

計算値： C, 54.33 ; H, 4.32 ; N, 10.01 (%)

実測値： C, 54.11 ; H, 4.12 ; N, 10.12 (%)

例 A 42 : 1-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)-5-(2''-(6"-エトキシベンゾチオゾイル)-チオ) ペンタン (化合物 A 35) の合成

例 A 2 と同様にして 5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ) ペンチルプロマイド 0.3 g と 6-エトキシ-2-メルカプトベンゾチアゾール 0.21 g より表記化合物 0.38 g を得た (アセトニトリルより晶析)。

融点 122-124 °C

元素分析  $C_{21}H_{23}N_3OS_3$  として

計算値： C, 58.71 ; H, 5.40 ; N, 9.78 (%)

実測値： C, 58.54 ; H, 5.32 ; N, 9.65 (%)

例A43：1-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)-5-(2"-ベンゾオキサゾイルチオ)ペンタン（化合物A37）の合成

例A2と同様にして5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)ペンチルプロマイド0.3gと2-メルカプトベンゾオキサゾール0.15gより表記化合物0.1gを得た（アセトニトリルより晶析）。

融点 128-130 °C

元素分析  $C_{19}H_{19}N_3OS_2$ として

計算値： C, 61.76； H, 5.18； N, 11.38 (%)

実測値： C, 61.49； H, 5.02； N, 11.21 (%)

同様にして化合物A38も合成した。

例A44：1-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)-5-(2"--(5"-フェニルベンゾオキサゾイル)-チオ)ペンタン（化合物A39）の合成

例A2と同様にして5-(2'-ベンツイミダゾイルチオ)ペンチルプロマイド0.3gと2-メルカプト-5-フェニルベンゾオキサゾール0.23gより表記化合物0.2gを得た（酢酸エチルアセトニトリルより晶析）。

融点 100-102 °C

元素分析  $C_{25}H_{23}N_3OS_2$ として

計算値： C, 67.38； H, 5.20； N, 9.43 (%)

実測値： C, 67.45； H, 5.08； N, 9.23 (%)

例B1：1-(2'-ベンズイミダゾイルチオ)-5-(2"-イミダゾイルチオ)ペンタン（化合物B1）の合成

5-(2'-ベンズイミダゾイルチオ)ペンチルプロマイド0.30gと2-メルカプトイミダゾール0.10gをエタノール3mlに溶解し、この溶液にトリエチルアミン0.16mlを添加して7時間加熱還流した。冷却後、反応液を水酸化ナトリウム水溶液で中和し、析出した油状物を酢酸エチルで抽出した。水洗後減圧で溶媒を留去した後、アセトニトリルから晶析して表記目的物0.23gを得た。

融点 101-104 °C

元素分析  $C_{15}H_{18}N_4S_2$  として

計算値 : C, 56.57 ; H, 5.70 ; N, 17.60 (%)

実測値 : C, 56.43 ; H, 5.61 ; N, 17.66 (%)

### 例 B 2

例 B 1 と同様にして下記表 1 の化合物を合成した。

表 1

化合物番号	融点 (°C)	化合物番号	融点 (°C)
化合物 B 2	57- 58	化合物 B 31	94- 95
化合物 B 4	133-135	化合物 B 32	102-103
化合物 B 5	150-152	化合物 B 36	145-147
化合物 B 6	82- 83	化合物 B 37	121-123
化合物 B 7	100-102	化合物 B 38	108-110
化合物 B 8	108-110	化合物 B 39	149-152
化合物 B 9	130-133	化合物 B 40	108-110
化合物 B 10	119-120	化合物 B 41	79- 80
化合物 B 11	48- 49	化合物 B 42	84- 85
化合物 B 12	84- 85	化合物 B 49	102-103
化合物 B 13	148-149	化合物 B 50	75- 77
化合物 B 14	254-256	化合物 B 51	88- 89
化合物 B 15	89- 91	化合物 B 52	120-123
化合物 B 16	82- 83	化合物 B 53	125-127
化合物 B 17	182-183	化合物 B 54	135-137
化合物 B 18	79- 81	化合物 B 56	102-104
化合物 B 19	96- 98	化合物 B 57	106-107

化合物B20	89- 91	化合物B58	170-172
化合物B22	127-128	化合物B59	174-177
化合物B24	132-134	化合物B60	166-168
化合物B25	76- 77	化合物B61	152-154
化合物B26	141-143	化合物B62	130-132
化合物B27	122-124	化合物B63	125-126
化合物B29	107-109	化合物B66	129-131
化合物B30	98-101		

**例B3**

例B2と同様にして、化合物B3、化合物B21、化合物B23、化合物B28、化合物B33、化合物B35、及び化合物B55を製造した。これらの化合物はいずれも油状物であり、反応終了後に炭酸ナトリウムで中和した後、酢酸エチルで抽出し、水洗、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル-クロロホルム）で精製した。

**例B4：5-(2'-ピリジルチオ)ペンチルブロマイド・ハイドロブロマイドの合成**

2-メルカプトピリジン 5.55 g と 1,5-ジプロモペンタン 68.7 g とをエタノール 40 mlに溶解し、9時間加熱還流した。減圧で溶媒を留去した後、残渣を酢酸エチル 50 mlとヘキサン 50 mlでダイジェストし表記化合物約12 gを固体として得た。

**例B5：1-(2'-(5'-メトキシベンズイミダゾイル)-5-(2'-ピリジルチオ)ペンタン(化合物B34)の合成**

5-(2'-ピリジルチオ)ペンチルブロマイド・ハイドロブロマイド 0.37 g と5-メトキシ-2-メルカプトベンズイミダゾール 0.58 g をエタノール 3 ml に溶解して14時間加熱還流した。冷却後、反応液を炭酸ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し、水洗後に減圧で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル－クロロホルム）で精製し、表記化合物 0.3 g を油状物として得た。

**例 B 6 : 6-(2-ピリジルチオ)カプロン酸エチルの合成**

2-メルカプトピリジン 5.84 g と 6-ブロモカプロン酸 9.75 g をエタノール 50 ml に溶解して 14 時間加熱還流した。冷却後、反応液に水を加え、炭酸ナトリウム水溶液で pH を 8 に調整した。析出した油状物を酢酸エチルで抽出し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム－酢酸エチル）で精製して表記目的物 13.6 g を得た。

**例 B 7 : 1-(2'-ベンズイミダゾイルチオ)-5-(2"-ピリジル)ペンタン（化合物 B 43）の合成**

6-(2-ピリジルチオ)カプロン酸エチル 2.5 g と o-フェニレンジアミン 1.1 g を濃塩酸 3.3 ml と水 7 ml に溶解し、窒素気流下で 20 時間加熱還流した。冷却後、反応液に水を加えて炭酸ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。水洗、濃縮後、残渣を酢酸エチル－アセトニトリルから晶析して表記目的物 1.54 g を得た。

融点 135-136 °C

元素分析  $C_{16}H_{19}N_3S_2$  として

計算値： C, 67.33 ; H, 6.71 ; N, 14.73 (%)

実測値： C, 67.25 ; H, 6.62 ; N, 14.59 (%)

**例 B 8**

例 B 5 及び例 B 6 と同様にして以下の表 2 の化合物を合成した。また、同様の方法により化合物 B 44（油状物）を合成した。化合物 B 44 については、反応終了後に炭酸ナトリウムで中和した後、酢酸エチルで抽出し、水洗、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：メタノール－クロロホルム）で精製した。

表 2

化合物番号	融点 (°C)
化合物 B 45	122-125
化合物 B 46	112-114
化合物 B 47	99-101
化合物 B 48	88- 90

例 B 9 : 5-(2'-(1'-メチルベンズイミダゾイル)-チオ)-1-(2"-ピリジルチオ) ペンタン (化合物 B 64) の合成

5-(2'-ベンズイミダゾイルチオ)-1-(2"-ピリジルチオ) ペンタン (化合物 B 30) 0.33 g をジメチルホルムアミド 2.2 ml に溶解し、沃化メチル 0.17 g および炭酸カリウム 0.27 g を加えて40°Cで3時間攪拌した。反応液を水にあけて酢酸エチルで抽出し、水洗後に溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル-クロロホルム) で精製して表記目的物 0.3 g を油状物として得た。

例 B 10 : 5-(2'-(1'-プロピオニルベンズイミダゾイル)-チオ)-1-(2"-ピリジルチオ) ペンタン (化合物 B 65) の合成

5-(2'-ベンズイミダゾイルチオ)-1-(2"-ピリジルチオ) ペンタン (化合物 B 30) 0.33 g をジメチルアセトアミド 1.0 ml 、アセトニトリル 1.5 ml およびトリエチルアミン 0.3 ml の混合物に溶解し、この溶液に50°Cでプロピオニルクロライド 0.12 ml をゆっくりと添加した。3時間攪拌した後、反応液を水にあけて酢酸エチルで抽出し、水洗後、減圧で溶媒を留去した。残渣を含水アセトニトリルより晶析して表記目的物 0.23 g を得た。

融点 54-55 °C

元素分析  $C_{20}H_{23}N_3OS_2$  として

計算値： C, 62.30 ; H, 6.01 ; N, 10.90 (%)

実測値： C, 62.18 ; H, 5.92 ; N, 10.78 (%)

**例B11：2-(2-(2-p-トルエンスルフォニルオキシ)-エトキシ)-エチルメルカプトベンズイミダゾールの合成**

2-メルカプトベンズイミダゾール 3.1 g とジエチレングリコール・ジ-p-トシレート 8.3 g をアセトニトリル中で18時間加熱還流した。減圧で溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表記目的物 2.4 gを得た（ワックス状）。

**例B12：2-(2-(2-(2'-ピリジルチオ)-エトキシ)-エチルメルカプトベンズイミダゾール（化合物B67）の合成**

例A1と同様にして2-(2-(2-p-トルエンスルフォニルオキシ)-エトキシ)-エチルメルカプトベンズイミダゾール 0.27 g と2-メルカプトピリジン 0.10 g から表記目的物 0.21 g を油状物として得た。油状物はシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル-クロロホルム）で精製した。

**例B13：2-(2-(2-(2-p-トルエンスルフォニルオキシ)-エトキシ)-エトキシ)-エチルメルカプトベンズイミダゾールの合成**

2-メルカプトベンズイミダゾール 3.1 g とトリエチレングリコール・ジ-p-トシレート 9.6 g をアセトニトリル中で18時間加熱還流した。減圧で溶媒を留去した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分取して表記目的物 3.3 gを得た（ワックス状）。

**例B14：2-(2-(2-(2-(2'-ピリジルチオ)-エトキシ)-エトキシ)-エチルメルカプトベンズイミダゾール（化合物B68）の合成**

例A1と同様にして2-(2-(2-(2-p-トルエンスルフォニルオキシ)-エトキシ)-エトキシ)-エチルメルカプトベンズイミダゾール 0.31 g と2-メルカプトピリジン 0.10 g から表記目的物 0.18 g を油状物として得た。油状物はシリカゲルクロ

マトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル－クロロホルム）で精製した。

#### 試験例 1：本発明化合物のマクロファージの泡沫化抑制効果

動脈硬化症の引き金となるマクロファージ泡沫化を抑制する本発明の化合物の作用を、マウス腹腔マクロファージを用いたイン・ビトロ試験により検討した。15週齢の雌ICR マウス（日本SLC 製）の頸部を切断して放血した後、腹腔内にハンクス緩衝液（日本製薬）を注入した。腹部をもんだ後に緩衝液を速やかに回収し、1,000 r. p. m. で5分間遠心することにより腹腔マクロファージを集めた。ついで、集めたマクロファージをGTI 培地（和光純薬工業製）に懸濁して、24穴マイクロプレートに播種した。37°C、5% CO<sub>2</sub>条件下で2時間培養したのち、培地をダベンコ変法イーグルMEM 培地（日本製薬製）に変換した。更に、37°C、5% CO<sub>2</sub>条件下で16時間培養した後、下記の被検化合物とリポソームとを添加した。

1)被検化合物: DMSO（和光純薬工業製）に溶解したもの

2)リポソーム: PC PS DCP CHOL=50'50'10'75 (nmol)

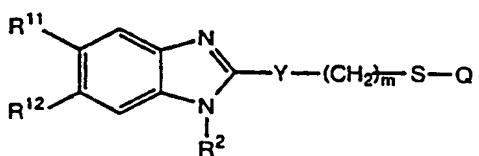
PC: フォスファチジルコリン（フナコシ製）；

PS: フォスファチジルセリン（フナコシ製）；

DCP: ジセチルフォスフェイト（フナコシ製）；

CHOL: コレステロール（シグマ製）

37°C、5% CO<sub>2</sub>条件下で更に16時間培養したのち、クロロホルムとメタノールで脂質画分を抽出した。抽出した脂質画分をイソプロピルアルコールで溶解し、酵素発光法を用いて生成したコレステロールエステル(CE)を定量した。コレステロールエステルの生成率は、薬物を添加しない対照を100%としたときの比率で算出した。細胞毒性は顕微鏡下で細胞の形態の変化から調べた。結果を以下の表3及び表4に示す（表中、化合物番号は上記の実施例中に記載した本発明の化合物番号に対応している）。なお、B系列の化合物の試験には、対照として下記の化合物を用いた。



$\text{H}$        $\text{H}$        $\text{H}$        $\text{S}$        $1$

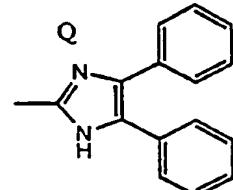


表 3

化合物	投与量 ( $\mu\text{M}$ )	CE生成率(%)	細胞毒性
A 1	5	41	なし
A 2	5	52	なし
A 3	5	36	なし
A 4	5	41	なし
A 5	5	39	なし
A 6	5	46	なし
A 7	5	22	なし
A 8	5	24	なし
A 9	5	28	なし
A 10	5	20	なし
A 11	5	9	なし
A 12	5	42	なし
A 13	5	58	なし
A 14	5	42	なし
A 15	5	36	なし
A 16	5	34	なし

A 17	5	24	なし
A 18	5	52	なし
A 19	5	54	なし
A 20	5	61	なし
A 21	5	24	なし
A 22	5	20	なし
A 23	5	34	なし
A 24	5	40	なし
A 25	5	32	なし
A 26	5	35	なし
A 27	5	48	なし
A 28	5	49	なし
A 30	5	52	なし
A 31	5	53	なし
A 32	5	62	なし
A 33	5	13	なし
A 34	5	28	なし
A 35	5	25	なし
A 36	5	21	なし
A 37	5	13	なし
A 38	5	16	なし
A 39	5	24	なし

表 4

化合物	投与量 ( $\mu M$ )	CE生成率(%)	細胞毒性
B 1	5	41	なし
B 2	5	16	なし
B 3	5	34	なし
B 4	5	47	なし
B 5	5	14	なし
B 6	5	22	なし
B 7	5	21	なし
B 8	5	24	なし
B 9	5	35	なし
B 10	5	32	なし
B 11	5	18	なし
B 12	5	14	なし
B 13	5	26	なし
B 14	5	48	なし
B 15	5	11	なし
B 16	5	9.3	なし
B 17	5	18	なし
B 18	5	35	なし
B 19	5	21	なし
B 20	5	24	なし
B 21	5	11	なし
B 22	5	21	なし
B 23	5	38	なし
B 24	5	9.5	なし
B 25	5	41	なし

B 26	5	12	なし
B 27	5	15	なし
B 28	5	7. 6	なし
B 29	5	14	なし
B 30	5	9. 0	なし
B 31	5	27	なし
B 32	5	37	なし
B 33	5	18	なし
B 34	5	37	なし
B 35	5	46	なし
B 36	5	26	なし
B 37	5	20	なし
B 38	5	22	なし
B 39	5	28	なし
B 40	5	25	なし
B 41	5	19	なし
B 42	5	12	なし
B 43	5	12	なし
B 44	5	51	なし
B 45	5	48	なし
B 46	5	36	なし
B 47	5	23	なし
B 48	5	41	なし
B 49	5	11	なし
B 50	5	22	なし
B 51	5	24	なし
B 52	5	49	なし
B 53	5	52	なし
B 54	5	24	なし

B 55	5	52	なし
B 56	5	18	なし
B 57	5	26	なし
B 58	5	18	なし
B 59	5	9.2	なし
B 60	5	14	なし
B 61	5	12	なし
B 62	5	25	なし
B 63	5	15	なし
B 64	5	24	なし
B 65	5	22	なし
B 66	5	52	なし
B 67	5	54	なし
対照化合物	5	102	なし

上記の結果から、本発明の化合物はマクロファージに対して細胞毒性を示すことなくコレステロールエステルの生成率を顕著に抑制しており、動脈硬化症発症の直接の引き金であるマクロファージの泡沫化を抑制できることが明らかである（上記表中、数値は小さいほど抑制が大きいことを示し、100%は抑制なしを示す）。一方、対照として用いたジフェニルイミダゾール誘導体はマクロファージに対して泡沫化抑制作用を示さなかった。

#### 試験例 2：本発明化合物の動脈硬化巣形成抑制効果（イン・ビボ試験）

高コレステロール飼料食ウサギを用いて、本発明の化合物の血中脂質への作用および動脈硬化巣形成抑制作用を検討した。体重約 2 Kg の NZW ウサギ（雄性）を高コレステロール飼料（100 g / 日 / 匹 : オリエンタル酵母社製 OCR-4 + 0.5% コレステロール + 0.5% オリーブ油）で 7 日間飼育して高コレステロール血症の状態とした。1 群 3 匹に本発明の化合物（化合物 B 16 及び化合物 B 49）を 100 mg/Kg / 日 / 匹の

量で上記飼料に混合して 7 週間連続投与した。1 群 3 匹を高コレステロール飼料のみで飼育して対称群とした。

1 週間毎に耳下静脈より採血し、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、GOT 、 GPT を測定した。本発明化合物投与群においては対照群と比較して総コレステロールに差は認められなかったが、LDL コレステロールは化合物 B 16投与群で 35%低下しており、化合物 B 49投与群では 30%低下していた。一方、HDL コレステロールは本発明化合物投与群ではいずれも 30%の上昇が認められた。また、この間に GOT および GPT には異常値は認められなかった。

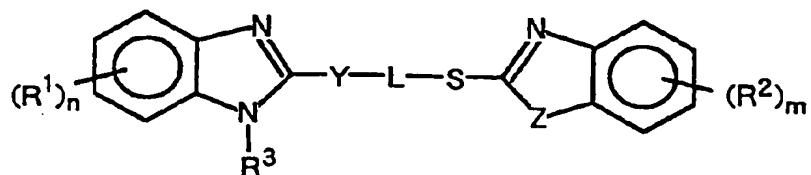
投与 7 週間終了後に大動脈を摘出し、血管内壁のコレステロール沈着量を測定した。化合物 B 16投与群及び化合物 B 49投与群では、対照に比べてそれぞれコレステロール沈着量が 40% 及び 45% 低下していた。これらの結果から、本発明化合物は毒性が低く、また、優れた LDLコレステロールの低下作用および HDLコレステロールの上昇作用を有し、動脈硬化巣の形成抑制作用を有していることが明らかである。

#### 産業上の利用可能性

本発明の化合物は、高脂血症の予防・治療剤及び動脈硬化症の予防・治療剤の有効成分として有用である。

## 請求の範囲

1. 下記の式：



(式中、Yは単結合又は硫黄原子を示し；

Zは酸素原子、硫黄原子、又はN-R<sup>4</sup>を示し；

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基、シアノ基、ヒドロキシ基、又はニトロ基を示し；

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、アシル基、スルホニル基、アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、又はカルバモイル基を示し；

n及びmはそれぞれ独立に1、2又は3の整数を示し、n又はmが2又は3を示す場合には、それぞれ2又は3個の同一又は異なるR<sup>1</sup>又はR<sup>2</sup>がベンゼン環上に置換していることを示し；

Lは炭素数2~12のアルキレン基、又は1若しくは2個以上のフェニレン基若しくはエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が4~12のアルキレン基から選ばれる連結基を示し；

ただし、Yが硫黄原子であり、ZがN-R<sup>4</sup>であり、n=mであり、かつ、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>が同一の置換基を示す場合には、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が同一の置換基を示すことはない)で示されるベンズイミダゾール化合物。

2. Yが単結合又は硫黄原子であり；Zが酸素原子、硫黄原子、又はN-R<sup>4</sup>であり；R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基、シアノ基、ヒドロキシ基、又はニトロ基であり；R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>がそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、又はアシル基であ

り； $n$  及び $m$  はそれぞれ独立に 1 又は 2 であり； $L$  は炭素数 4~11 のアルキレン基、又は 1 若しくは 2 個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が 5~8 のアルキレン基から選ばれる連結基である請求の範囲第 1 項に記載の化合物。

3.  $Y$  が単結合又は硫黄原子であり； $Z$  が酸素原子、硫黄原子、又は  $N\text{-}R^4$  であり； $R^1$  及び  $R^2$  がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、ハロゲン化  $C_{1-4}$  アルキル基、フェニル基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル基、 $C_{1-4}$  アルキルスルファモイル基、 $C_{1-4}$  アルキルカルボニルアミノ基、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニルアミノ基、シアノ基、ヒドロキシ基、又はニトロ基であり； $R^3$  及び  $R^4$  がそれぞれ独立に水素原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、又は  $C_{1-4}$  アルキルカルボニル基であり； $n$  及び $m$  はそれぞれ独立に 1 又は 2 であり； $L$  は炭素数 4~11 のアルキレン基、又は 1 若しくは 2 個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が 5~8 のアルキレン基から選ばれる連結基である請求の範囲第 1 項に記載の化合物。

4.  $Y$  が単結合又は硫黄原子であり； $R^1$  が水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、又はニトロ基であり； $n$  が 1 又は 2 であり； $R^2$  が水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、ハロゲン化  $C_{1-4}$  アルキル基、フェニル基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル基、 $C_{1-4}$  アルキルスルファモイル基、 $C_{1-4}$  アルキルカルボニルアミノ基、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニルアミノ基、シアノ基、又はヒドロキシ基であり； $m$  が 1 又は 2 であり； $R^3$  が水素原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、又は  $C_{1-4}$  アルキルカルボニル基であり； $Z$  が酸素原子、硫黄原子、又は  $N\text{-}R^4$  ( $R^4$  は水素原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、又は  $C_{1-4}$  アルキルカルボニル基を示す) であり； $L$  は炭素数 4~11 のアルキレン基、又は 1 若しくは 2 個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が 5~8 のアルキレン基から選ばれる連結基である請求の範囲第 1 項に記載の化合物。

5.  $Y$  が単結合を示す場合には  $R^2$  が水素原子である請求の範囲第 4 項に記載の化合物。

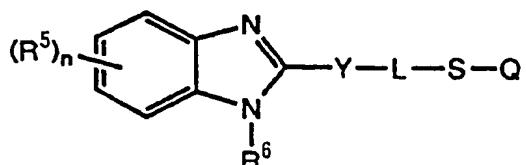
6.  $L$  が 1 若しくは 2 個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が 5~8 のアルキレン基である場合には  $Y$  が硫黄原子である請求の範囲第 4 項又は第 5 項に記載の化合物。

7.  $R^1$  がハロゲン原子であり； $n$  が 1 又は 2 であり； $R^2$  がハロゲン原子であり； $m$

が1又は2である請求の範囲第6項に記載の化合物。

8. mが2である請求の範囲第7項に記載の化合物。

9. 下記の式：



(式中、Yは単結合又は硫黄原子を示し；

$R^5$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基、シアノ基、ヒドロキシ基、又はニトロ基を示し；

$R^6$ は水素原子、アルキル基、アシル基、スルホニル基、アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、又はカルバモイル基を示し；

nは1、2又は3の整数を示し、nが2又は3を示す場合には、それぞれ2又は3個の同一又は異なる $R^5$ がベンゼン環上に置換していることを示し；

Lは炭素数2~12のアルキレン基、又は1若しくは2個以上のフェニレン基若しくはエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が4~12のアルキレン基から選ばれる連結基を示し；

Qは5若しくは6員の置換若しくは無置換の複素環基を示すか、又は環を構成する原子数が8~10個の置換若しくは無置換の縮合複素環基を示し；

ただし、Qが置換若しくは無置換の2-ベンズイミダゾリル、置換若しくは無置換の2-ベンゾオキサゾリル、置換若しくは無置換の2-ベンゾチアゾリル、及び置換若しくは無置換の4,5-ジフェニル-2-イミダゾリル基を示すことはない)で示されるベンズイミダゾール化合物。

10. Yが単結合又は硫黄原子であり； $R^5$ が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基、又はニトロ基であり； $R^6$ が水素原子、アルキル基、又はアシル基であり；nが1又は2であり；Lが炭素数4~11のアルキ

ン基、又は1若しくは2個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が5~8のアルキレン基から選ばれる連結基である請求の範囲第9項に記載の化合物。

11. Yが単結合又は硫黄原子であり；R<sup>5</sup>が水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1~4</sub>アルキル基、C<sub>1~4</sub>アルコキシ基、C<sub>1~4</sub>アルコキシカルボニル基、置換若しくは無置換のカルバモイル基、置換若しくは無置換のスルファモイル基、アシリアルミノ基、スルホニルアミノ基、又はニトロ基であり；R<sup>6</sup>が水素原子、C<sub>1~4</sub>アルキル基、又はC<sub>1~4</sub>アルキルカルボニル基であり；nが1又は2であり；Lが炭素数4~11のアルキレン基、又は1若しくは2個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が5~8のアルキレン基から選ばれる連結基である請求の範囲第9項に記載の化合物。
12. Yが単結合又は硫黄原子であり；R<sup>5</sup>が水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1~4</sub>アルキル基、C<sub>1~4</sub>アルコキシ基、C<sub>1~4</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1~4</sub>アルキルカルバモイル基、C<sub>1~4</sub>アルキルスルファモイル基、C<sub>1~4</sub>アルキルカルボニルアミノ基、C<sub>1~4</sub>アルキルスルホニルアミノ基、又はニトロ基であり；R<sup>6</sup>が水素原子、C<sub>1~4</sub>アルキル基、又はC<sub>1~4</sub>アルキルカルボニル基であり；nが1又は2であり；Lが炭素数4~11のアルキレン基、又は1若しくは2個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が5~8のアルキレン基から選ばれる連結基である請求の範囲第9項に記載の化合物。
13. nが2であり、かつ、2個のR<sup>5</sup>がベンズイミダゾールの5-位および6-位に置換する請求の範囲第10項ないし第12項のいずれか1項に記載の化合物。
14. Yが単結合を示す場合には、R<sup>5</sup>が水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1~4</sub>アルキル基、又はニトロ基であり；かつ、R<sup>6</sup>が水素原子である請求の範囲第13項に記載の化合物。
15. Lが1若しくは2個以上のエーテル基を含み連結鎖長を構成する原子数が5~8のアルキレン基である場合には、Yが硫黄原子である請求の範囲第13項に記載の化合物。
16. R<sup>5</sup>が水素原子である請求の範囲第15項に記載の化合物。
17. Qが5員の複素環基である請求の範囲第16項に記載の化合物。
18. 請求の範囲第1項ないし第17項のいずれか1項に記載の化合物からなる医薬。

19. 製薬上許容される製剤添加物とともに有効成分である請求の範囲第1項ないし第17項のいずれか1項に記載の化合物を含む医薬組成物。
20. 高脂血症の予防・治療剤として用いる請求の範囲第19項に記載の医薬組成物。
21. 動脈硬化症の予防・治療剤として用いる請求の範囲第19項に記載の医薬組成物。
22. コレステロール低下剤として用いる請求の範囲第19項に記載の医薬組成物。
23. マクロファージの泡沫化抑制剤として用いる請求の範囲第19項に記載の医薬組成物。
24. 動脈硬化巣縮退剤として用いる請求の範囲第19項に記載の医薬組成物。
25. 動脈硬化巣形成阻害剤として用いる請求の範囲第19項に記載の医薬組成物。
26. 請求の範囲第19項ないし第25項のいずれか1項に記載の医薬組成物の製造のための請求の範囲第1項ないし第17項のいずれか1項に記載の化合物の使用。
27. 高脂血症及び動脈硬化症からなる群から選ばれる疾患の予防・治療方法であって、請求の範囲第1項ないし第17項のいずれか1項に記載の化合物の予防・治療有効量を患者に投与する工程を含む方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01949

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl<sup>6</sup> C07D235/28, 401/12, 403/12, 413/12, 413/14, 417/12, 417/17, 473/02, 473/04, 487/04, A61K31/415, 31/42, 31/425, 31/44, 31/475, 31/505, 31/52  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl<sup>6</sup> C07D235/28, 401/12, 403/12, 413/12, 413/14, 417/12, 417/17, 473/02, 473/04, 487/04, A61K31/415, 31/42, 31/425, 31/44, 31/475, 31/505, 31/52

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 57-158767, A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), September 30, 1982 (30. 09. 82) (Family: none)	1 - 18
X	JP, 2-167268, A (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), June 27, 1990 (27. 06. 90) (Family: none)	1 - 18
Y	JP, 52-62275, A (Aktiebolaget Hassle), May 23, 1977 (23. 05. 77) & US, 4045563, A & DE, 2548340, A	1 - 18
Y	JP, 2-91040, A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), March 30, 1990 (30. 03. 90) & EP, 345747, A	1 - 18
Y	JP, 6-299374, A (Murata Co., Ltd.), October 25, 1994 (25. 10. 94) (Family: none)	1 - 18
Y	JP, 7-17971, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), January 20, 1995 (20. 01. 95) & EP, 632040, A	1 - 18

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
October 1, 1996 (01. 10. 96)

Date of mailing of the international search report  
October 15, 1996 (15. 10. 96)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP96/01949

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C10CO7D235/28, 401/12, 403/12, 413/12, 413/14, 417/12,  
 417/17, 473/02, 473/04, 487/04, A61K31/415, 31/42, 31/425,  
 31/44, 31/475, 31/505, 31/52

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C10CO7D235/28, 401/12, 403/12, 413/12, 413/14, 417/12,  
 417/17, 473/02, 473/04, 487/04, A61K31/415, 31/42, 31/425,  
 31/44, 31/475, 31/505, 31/52

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 57-158767, A (大塚製薬株式会社), 30. 9月. 1982 (30. 09. 92) (ファミリーなし)	1-18
X	JP, 2-167268, A (明治製薬株式会社), 27. 6月. 1990 (27. 06. 90) (ファミリーなし)	1-18
Y	JP, 52-62275, A (アクチエボラグット・ヘツスレ), 23. 5月. 1977 (23. 05. 77) & US, 4045563, A&DE, 2548340, A	1-18
Y	JP, 2-91040, A (協和発酵工業株式会社), 30. 3月. 1990 (30. 03. 90) & EP, 345747, A	1-18
Y	JP, 6-299374, A (株式会社ムラタ), 25. 10月. 1994 (25. 10. 94) (ふあみりー7なし)	1-18
Y	JP, 7-17971, A (武田薬品工業株式会社), 20. 1月. 1995 (20. 01. 95) & EP, 632040, A	1-18

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

01. 10. 96

## 国際調査報告の発送日

15.10.96

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

佐野 整博

4C 7019



電話番号 03-3581-1101 内線 3452